

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G.A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE ADAPTATIVER
AKTIVITÄTSÄNDERUNGEN VON ENZYMEN
VERSCHIEDENER ZELLRÄUME NACH
HETEROTOPER AUXILIÄRER LEBERTRANSPLANTATION
DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

ADOLF PAIDLIK
—
aus Kunzendorf/CSR

Marburg 1976
—

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G.A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE ADAPTATIVER
AKTIVITÄTSÄNDERUNGEN VON ENZYMEN
VERSCHIEDENER ZELLRÄUME NACH
HETEROTOPER AUXILÄRER LEBERTRANSPLANTATION
DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ADOLF PAIDLIK

aus Kunzendorf/CSR

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 20. Feb. 1976

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. Heinrich Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. Christian Bode
Correferent:	Dr. Oskar Zelder

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	3
2.1.1 Tiermaterial und Fütterungsbedingungen	3
2.2. Versuchsanordnung	4
2.3. Operationstechniken	5
2.3.1. Heterotope auxiliäre Lebertransplantation	5
2.3.2. Spenderoperation	5
2.3.3. Empfängeroperation	5
2.3.4. Scheinoperation	7
2.4. Postoperative Versorgung	7
2.5. Aufarbeitung der Tiere	8
2.6. Herstellung des Leberhomogenates	8
2.7. Enzymteste	9
3. <u>Statistische Auswertung</u>	11
4. <u>Ergebnisse</u>	13
4.1. Variabilität des Körpergewichtes der Ratten beim Versuchsbeginn	13
4.2. Dauer der heterotopen auxiliären Lebertransplantation in Minuten im Dezimalsystem	13
4.3. Dauer der Pfortaderabklemmung	13
4.4. Dauer der kalten Ischämie	13
4.5. Dauer der Scheinoperation	14
4.6. Verhalten des Körpergewichtes der Tiere unter Versuchsbedingungen	14
4.7. Futterverbrauch der Tiere	15
4.8. Lebergewichte	15
4.8.1. Lebergewichte zum Zeitpunkt der Aufarbeitung	15

4.8.2.	Gewicht des resezierten Lebergewichtes	15
4.8.3.	Verhalten der prozentuellen Än- derungen des Lebergewichtes	16
4.8.4.	Lebergewichte bezogen auf das Körpergewicht	17
4.9.	Verhalten der Enzymaktivitäten	17
4.9.1.	Mikrosomale Enzyme	17
4.9.1.1.	NADH-abhängige Cytochrom- c-Reduktase	18
4.9.1.2.	NADPH-abhängige Cytochrom- c-Reduktase	18
4.9.2.	Enzyme aus dem Kohlenhydrat- stoffwechsel	18
4.9.2.1.	Glykolyse	18
	4.9.2.1.1. Hexokinase	18
	4.9.2.1.2. Fructose-6-phospho- kinase	19
	4.9.2.1.3. GAPDH	19
4.9.3.	Alpha-glycerophosphatzyklus	19
	4.9.3.1. α -Glycerophosphatoxydase	19
4.9.4.	Gluconeogenese	19
	4.9.4.1. Glucose-6-phosphatase	20
4.9.5.	Pentosephosphatzyklus	20
	4.9.5.1. G_6 PDH	20
4.9.6.	Enzyme des Citratzyklus	20
	4.9.6.1. Citratsynthetase	20
	4.9.6.2. NAD-IDH	20
	4.9.6.3. NADP-IDH	21
	4.9.6.4. MDH	21
4.9.7.	Harnstoffzyklus	21
	4.9.7.1. Arginase	21
4.9.8.	Transaminasen	22
	4.9.8.1. GOT	22
4.9.9.	Alkoholabbau	22

	4.9.9.1. ADH	22
4.10.	Ergebnisse der Proteinbestimmungen	23
	4.10.1. Mikrosomales Protein	23
	4.10.2. Lösliches Protein	23
	4.10.3. Gesamtprotein	23
4.11.	Ergebnisse der histologischen Leberbefunde	23
	4.11.1. Kontrolltiere	23
	4.11.2. Scheinoperation	24
	4.11.3. Restleber	24
	4.11.4. Transplantat	24
5.	<u>Diskussion</u>	26
5.1.	Körpergewicht und Kalorienaufnahme	26
5.2.	Lebergewicht und morphologische Veränderungen	26
	5.2.1. Kontrolltiere	26
	5.2.2. Scheinoperation	27
	5.2.3. Transplantat	27
	5.2.4. Restleber	32
5.3.	Proteingehalt	33
	5.3.1. Mikrosomales Protein	33
	5.3.2. Lösliches Protein	33
	5.3.3. Gesamtprotein	34
5.4.	Aktivitäten von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels	34
	5.4.1. Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels	36
	5.4.1.1. Glykolyse	36
	5.4.2. Citratzyklus und Gluconeogenese	37
	5.4.3. Pentosephosphatzyklus	37
	5.4.4. Alpha-Glycerophosphatzyklus	38
	5.4.5. Transaminasen und Arginaseaktivität	38

5.5. Mikrosomen	40
5.5.1. Mikrosomales Protein	41
5.5.2. Mikrosomale Enzyme	41
6. <u>Zusammenfassung und Schlußfolgerungen</u>	43
6.1. Fragestellung und Methodik	43
6.2. Statistische Auswertung	44
6.3. Verhalten des Körpergewichtes	44
6.4. Verhalten des Lebergewichtes	45
6.5. Verhalten der Enzymaktivitäten	45
6.6. Histologische Befunde	46
6.7. Proteingehalt	47
6.8. Stellungnahme zur Leberregeneration	48
6.9. Schlußfolgerungen	48
<u>Tabellen</u>	50
<u>Abbildungen</u>	66
<u>Literaturverzeichnis</u>	

Untersuchungen zur Frage adaptativer Aktivitäts-
änderungen von Enzymen verschiedener Zellräume
nach h. a. LTR der Ratte

1. Einleitung und Fragestellung:

Zu allen Zeiten hat die Beschäftigung mit dem Stoff-
wechselorgan Leber - wohl auf Grund der Mannigfal-
tigkeit der sich in diesem Organ vollziehenden
biologischen Funktionen - Bewunderung und Erstaun-
en erregt (54).

In dieser experimentellen Arbeit soll das metabolische
Geschehen nach einer heterotopen auxiliären Leber-
transplantation (h.a.LTR) sowohl im Transplantat
als auch in der Restleber untersucht werden.

Mehrere Autoren haben in ihren Arbeiten die klinische
Bedeutung der Lebertransplantation (6, 11, 16, 17, 20,
31, 32, 33, 34, 39, 48, 58, 59, 66, 77, 78) hervor-
gehoben. Es ergeben sich prinzipiell zwei Modifikationen:

- a) die orthotope Lebertransplantation.
- b) die heterotopen auxiliären Lebertransplantationen.

Die wesentlichen Indikationen zur orthotopen Lebertrans-
plantation sind: (28)

- a) inoperable Formen der kongenitalen Gallengangs-
atresie
- b) primär, maligne, nicht metastasierende Lebertumoren
- c) hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden einer
Leberzirrhose.

Wegen des schwerwiegenden chirurgischen Eingriffs und der damit verbundenen kreislaufdynamischen, hämatologischen, gerinnungsphysiologischen, biochemischen und anaesthesiologischen Aspekte kam man zur Konzeption der h.a.LTR.

Bei ihr wird die Implantation einer zweiten Leber in den Organismus vorgenommen. Insbesondere bei Patienten im schlechten Allgemeinzustand bietet sich die h.a.LTR als weniger belastender chirurgischer Eingriff an.

Nach der verbesserten Überlebensrate der von ZELDER (78) an der Ratte durchgeführten h.a.LTR konnten weiterführende Studien durchgeführt werden.

Für die theoretische Grundlagenforschung ist es von besonderem Interesse, die von SCHALM und VAN DER HEYDE (32, 33, 34, 58, 59) postulierte "inter-liver-competition" sowie das metabolische Geschehen in beiden Lebern zu untersuchen; einmal, weil darüber keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen und zum andern auch die Regeneration des Transplantates studiert werden kann. Die somit gewonnenen Kenntnisse sind für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge von Wert.

2. Material und Methoden

2.1. Tiermaterial und Fütterungsbedingungen:

An männlichen Wistar-Ratten aus geschlossener Zucht des Stammes CpB-Wu/Wi der Firma TNO-Zeist/Niederlande wurden die Versuche durchgeführt.

Das Alter der zu Versuchszwecken eingesetzten Tiere betrug:

ca. 3 Monate.

Das aus SPF (specific-pathogen-free) - Bedingungen stammende Tiermaterial wurde eine Woche vor Versuchsbeginn in normale Laborbedingungen übergeführt. Die Tiere wurden während dieser Zeit zu Dritt in Käfigen gehalten und erhielten eine Altromin-Standarddiät^R sowie Wasser ad libitum.

3 Tage vor Versuchsbeginn wurden die zufallsmäßig ausgewählten Tiere in Einzelkäfigen gehalten.

Sobald die Tiere unter Versuchsbedingungen standen, wurde nach dem Prinzip der Paarfütterung vorgegangen, wobei sich die Menge der zugeführten Nahrung nach dem Verbrauch der transplantierten Tiere ausrichtete.

Wegen der Freßunlust transplantierten Tiere kam neben der Altromin-Standarddiät^R für alle Tiere eine täglich neu angesetzte, hochkalorische Trinkflüssigkeit zur Anwendung, die folgende Zusammensetzung besaß:

300 g Glucose
300 ml Aminomel L x 4 (Fa. Salvia)
500 mg Bykomycin

ad 1 Liter Wasser

Außerdem wurden alle Tiere postoperativ antibiotisch mit 0,05 ml Cephalotin i. m. behandelt. Eine immunsuppressive Therapie fand nicht statt.

2.2. Versuchsanordnung

Neben den Tieren mit heterotoper auxiliärer LTR wurden Kontrolltiere eingesetzt, die in bezug auf die postoperative Versorgung den gleichen Bedingungen wie die transplantierten Tiere unterlagen. Es wurde darauf geachtet, daß die Futtermenge der Kontrolltiere der der operierten Tiere angeglichen ist. Außerdem wurden Scheinoperationen identisch zur Spenderoperation durchgeführt. Auch hier war die postoperative Versorgung identisch zu den transplantierten Tieren.

Nach einem zeitlichen Intervall von 6 - 24 - 72 - 168 Stunden wurde jeweils ein Kollektiv von 6 Wistarratten der drei unterschiedlichen Versuchseinheiten:

- 1) Kontrolle = K
- 2) Scheinoperation = S
- 3) heterotope auxiliäre LTR (R = Restleber, T = Transplantat)

getötet, die Lebern gewogen und weiter aufgearbeitet.

Es lag somit folgende Versuchsanordnung vor:
siehe Abbildung 1.

2.3. Operationstechniken

2.3.1. Heterotope auxiliäre LTR:

Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert. Es wurden - obgleich dies wegen der hohen Resistenz bei Ratten nicht erforderlich ist (26, 31) - sterile Instrumente zur Operation verwendet. Die meisten Operationen fanden in den frühen Nachmittagsstunden statt.

2.3.2. Spenderoperation:

Nach Abdominalschnitt beim Spendertier erfolgte eine Ligatur der Arteria hepatica und Darstellung des Gallengangs. Die beiden im Duodenalgebiet befindlichen Leberlappen (Spiegelii) wurden abgetragen. Eine Sklettierung der Pfortader, die Präparation der V. cava inf. und eine Ligatur der V. suprarenalis schloß sich an. Die Blutversorgung des Transplantates blieb somit während der Präparation mit portalem Blut erhalten.

2.3.3. Empfängeroperation:

Nach Medianschnitt wurde das Intestinum nach links verlagert, der linke Leberlappen reseziert und die Pfortader sklettiert. Dann wurde eine rechtsseitige Nephrektomie vorgenommen, um für die Implantation der zweiten Leber möglichst günstige Bedingungen für die soweit wie möglich proximal subhepatisch angelegte Ausfluß-

anastomose zu schaffen.

Vor der Implantation wurde dem Spendertier aus der Vena cava inf. 5 ml Blut abpunktiert, um gegebenenfalls einen Blutverlust des Empfängers zu kupieren. Nach dieser Blutentnahme wurde dem Spender 4 ml Haemaccel + 1 ml Liquemin^R - 5000 injiziert. Dann wurde die Pfortader des Spenders abgeklemmt, nachdem zuvor der rechte und linke Lebermittellappen reseziert wurde, so daß als Transplantat die beiden kaudalen Leberlappen verwendet wurden.

Distal der Pfortaderabklemmung wurde dann mittels eines Plastikkatheters eine Infusion einer 4° C kalten Ringer-Lactat-Lösung in die Pfortader des Spenders unter einem Druck von 15 cm Wassersäule durchgeführt. Die Ringer-Lactat-Lösung besaß noch folgende Zusätze:

5 ml einer 1%igen Novocain-Lösung +
1 ml Cephalotin ad 500 ml Ringer-Lactat-Lösung

Nachdem beim Empfänger so proximal wie möglich subhepatisch die V. cava inf. halbbahnig abgeklemmt war, erfolgte die Entnahme der Spenderleber und eine End-zu-Seit-Anastomose mit dem subhepatischen Stutzen der V. cava inf. des Transplantates schloß sich an. Nach Abklemmung der A. mesenterica sup. wurde eine End-zu-End-Anastomose der Pfortaderenden durchgeführt. Dann wurde der Gallengang der Restleber ligiert und der Gallengang des Transplantates ins Duodenum implantiert. Zuerst wurde die Ausflußanastomose, dann die Einflußanastomose und zuletzt die Abklemmung der A. mesenterica sup. freigegeben.

- 1 -

Nach Bauchdeckenverschluß wurde in die Penis-vene 3 ml Haemaccel injiziert und 0,05 ml Cephalotin i. m. erstmals verabreicht. Da die Äthernarkose so flach wie möglich gehalten wurde, wachte das transplantierte Tier nach vollzogener LTR sofort auf und atmete spontan Sauerstoff. Der Blutverlust war in der Regel gering.

2.3.4. Scheinoperation

Die Scheinoperationen wurden identisch zur Spenderoperation durchgeführt, indem durch Entfernung der beiden Mittellappen und der kleinen Kaudallappen im Duodenalgebiet eine Teilhepatektomie durchgeführt wurde. Außerdem wurde eine Ligatur der A. hepatica vorgenommen.

Durch diese zur Spenderoperation identische Scheinoperation wurden Bedingungen geschaffen, die dem Transplantat der heterotopen auxiliären LTR analog sind, nur mit dem Unterschied, daß eine Restleber nicht vorhanden ist. Die Situation der Operationstechnik von h. a. LTR und Scheinoperation ist in Abbildung 3 dargestellt.

2.4. Postoperative Versorgung

Das transplantierte Tier wurde in einen Einzelkäfig gelegt und mit einer 40-Watt-Lampe für die Dauer von 4 Stunden in einem Abstand von 40 cm bewärmt. In den ersten 6 Stunden p.op. nahmen die Tiere keine Nahrung zu sich.

Jeden Tag wurden die Tiere gewogen, die Futter- und Flüssigkeitsmengen eines Tieres bestimmt und die Käfige gereinigt.

2.5. Aufarbeitung der Tiere

Die Tiere wurden in einer kurzen Äthernarkose getötet. Die Inspektion des Situs ergab keinen Anhalt für Aszites oder Peritonitis. Ein Ikterus lag nicht vor. Die narkotisierte Ratte wurde dekapitiert und das Lebergewebe nach einminütiger Ausblutung rasch entnommen. Mit einer Präzisionsschnellwaage wurde das Leberfrischgewicht bestimmt und kühl gelagert. Es erfolgte die Entnahme eines Leberstückchens aus dem Mittellappen zur lichtmikroskopischen Untersuchung. Außerdem wurde Gewebsmaterial zur elektronenmikroskopischen Untersuchung entnommen.

2.6. Herstellung des Leberhomogenates

Für die Homogenatherstellung zur Messung der Aktivitäten cytoplasmatischer und mitochondrialer Enzyme wurde ein etwa 0,5 g schweres Leberstückchen aus dem Mittellappen in direkter Fortleitung des Einstromgebietes des in den Mittellappen eintretenden Pfortaderastes entnommen.

Auch beim Transplantat wurde darauf geachtet, daß das Leberstückchen aus der Region des Einstromgebietes der Pfortaderanastomose gewonnen wurde. Entsprechendes gilt für die Gewebsentnahme bei scheinoperierten Tieren.

Das übrige Lebergewebe wurde zur Mikrosomenpräparation verwendet. Die Isolierung der

Mikrosomenfraktion erfolgte nach der Methode von KATO und GILETTE (40).

2.7. Enzymteste

Nach Standardverfahren (3, 34) wurden folgende Aktivitäten von Enzymen gemessen:

a) mirkrosomale Enzyme:

Glucose-6-phosphatase - 3.1.3.9 (34)
NADH-abhängige Cytochrom-c-reduktase (34)
NADPH-abhängige Cytochrom-c-reduktase

b) lösliche Enzyme:

Hexokinase - E C 2.7.1.1. (34)
G - 6 PDH - 1.1.1.49 (34)
F-6-PK - 2.7.1.11 (34)
GAPDH - 1.2.1.12 (34)
ADH - 1.1.1.1. (34)
CE - 4.1.3.7. (34)
NAD-IDH - 1.1.1.42 (34)
MDH - 1.1.1.37 (34)
Arginase - 3.5.3.1. (34)
GP_{ox} - 1.1.2.1. (3)

c) Transaminase:

GOT (34)

Nach der Methode von WEICHSELBAUM (74), modifiziert nach BODE (7) erfolgte die Bestimmung des löslichen Proteins, des Gesamtproteins und des mikrosomalen Proteins.

Die Enzymaktivitäten wurden nach dem optischen Test WARBURGS (69) mit Hilfe eines Spektralphotometers der Fa. Eppendorf/Hamburg gemessen.

Für die Bestimmung der Aktivität des mikrosomalen Enzyms Glucose-6-phosphatase wurde ein Spektralphotometer - Typ PMQ II - der Fa. C. Zeiss/Oberkochen, verwendet.

Für die jeweils enzymatisch-katalysierten Reaktionen wurden Substanzen der Fa. Boehringer/Mannheim und der Fa. E. Merck/Darmstadt verwendet.

3. Statistische Auswertung

Bei der Festlegung und Realisierung der Versuchsstrategie standen zwei entgegengesetzte Aspekte im Vordergrund: Vergleichbarkeit und Verallgemeinerung der Ergebnisse. Die Vergleichbarkeit ist mit dem Einsatz männlicher Wistarratten aus geschlossener Zucht gut gesichert, die Verallgemeinerungsfähigkeit eingeschränkt. Da die eingeschlagene Strategie nicht nur eine Reihe parallel laufender Versuche, sondern die Versuchsanordnung zwei Faktoren - Zeitfaktor und Behandlungsart, die jeweils in 4 Stufen auftreten - besitzt, liegt ein 4^2 - faktorieller Versuchsplan vor. R. A. FISCHER (21) hat die Überlegenheit der gleichzeitigen Untersuchung mehrerer Faktoren hervorgehoben und deutlich gemacht, daß die faktorielle Planung im hohen Maße verallgemeinerungsfähig ist.

Um systematisch mehrstufige und ineinandergreifende Vergleiche einheitlich bearbeiten zu können, wurde als vorbereitender Schritt zur Prüfung der Hypothese über die Differenzen der Mittelwerte als statistische Methode die Analyse der Varianz durchgeführt. (20)

Vor Durchführung der Varianzanalyse wurden die Voraussetzungen zu diesem Prüfverfahren getestet. Die Normalverteilung der Meßergebnisse hat sich mit Hilfe des Nullklassentests in allen Fällen bestätigen lassen (76). Die Varianzhomogenität wurde durch den Cochran-Test (18) ebenfalls bestätigt. Weil bei der heterotopen auxiliären LTR in einem Tier gleichzeitig an zwei Lebern in identischen Zeiteinheiten Messungen vorgenommen wurden, mußte die Unabhängigkeit einzelner Beobachtungswerte besonders kritisch überprüft werden. Die Unabhängigkeit

der Stichproben zwischen den beiden Wertepaaren von Restleber und Transplantat konnte durch die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten (76) bestätigt werden. Da alle Stichproben den gleichen Umfang besitzen ($n = 6$) wurde der auf Konfidenzintervalle beruhende Tukey-Test (67) für den mehrfachen Mittelwertsvergleich herangezogen, einmal weil er eine Wahrscheinlichkeit für den Gesamtversuch angibt und darüberhinaus sich durch eine hohe statistische Sicherheit auszeichnet. Allen signifikanten Ergebnissen mit Hilfe des Tukey-Testes liegt eine Wahrscheinlichkeit von 99 % zugrunde.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Computer TR 4 der Zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. (Programm 0820 A)

4. Ergebnisse

4.1. Variabilität des Körpergewichtes der Ratten
beim Versuchsbeginn:

In Tabelle 1 sind die Körpergewichte der einzelnen Versuchsserien zusammengestellt.

4.2. Dauer der heterotopen auxiliären LTR in Minuten
im Dezimalsystem:

In Tabelle 2 sind die Gesamtdauer der LTR sowie die Dauer der Spender- und Empfängeroperation ersichtlich.

4.3. Dauer der Pfortaderabklemmung:

Wie aus der Beschreibung zur Operationstechnik der heterotopen auxiliären LTR hervorgeht (Abschnitt 2.3.1.), wurde nach Präparation des Transplantates die Pfortader des Spenders abgeklemmt und mit der Infusion einer 4° C kalten Ringer-Lactat-Lösung begonnen. Die Zeitdauer von der Abklemmung der Pfortader bis zur Beendigung der Infusion ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

4.4. Dauer der kalten Ischämie:

Während der Anlage einer End-zu-Seit-Ausflußanastomose für das Transplantat und der End-zu-End-Einflußanastome mit den beiden

Pfortaderenden unterlag das Transplantat keiner Perfusion. Die Dauer der kalten Ischämie ist in Tabelle 4 wiedergegeben und umfaßt den Zeitraum von der Beendigung der kalten Perfusion bis zum Einstrom des venösen Pfortaderblutes ins Transplantat.

4.5. Dauer der Scheinoperation

Die Operationstechnik zur Scheinoperation ist im Abschnitt 2.3.2. beschrieben, die Zeitdauer geht aus Tabelle 5 hervor.

4.6. Verhalten des Körpergewichtes der Tiere unter Versuchsbedingungen:

Die zu Versuchszwecken eingesetzten Tiere wurden täglich gewogen. Dabei zeigte sich ein täglicher Gewichtsverlust, wenn man von der Serie 6 Stunden für die Kontrolltiere absieht. Der tägliche Gewichtsverlust wurde mit Hilfe des Regressionskoeffizienten für die Serie 72 und 168 Stunden errechnet. Für die Serien 6 und 24 Stunden ist dies nicht möglich, weil für diese beiden Serien wenige Wertpaare verfügbar sind. Der Gewichtsverlust für die Serien 6 und 24 Stunden geht aus Tabelle 6 hervor, Abbildung 4a zeigt den Gewichtsverlust in zeitlicher Abhängigkeit mittels Regressionsgeraden für die Serie 72 und 168 Stunden. Dabei ist auffällig, daß bei S sowohl nach 24, als auch nach 72 Stunden der Gewichtsverlust im Vergleich zu K und LTR unerwartet hoch ist. Erst in der Serie 168 Stunden ist für alle

drei Versuchseinheiten der Gewichtsverlust
für K, S und LTR annähernd gleich. (Abbildung 4b)

4.7. Futtermverbrauch der Tiere:

In Tabelle 7 ist der tägliche Gesamtkalorienverbrauch eines Einzeltieres der jeweiligen Versuchskollektive wiedergegeben. Um die Extreme im Futterverbrauch der Tiere zu glätten, wurde als Form des Durchschnitts nicht das arithmetische Mittel, sondern der Medianwert zugrunde gelegt.

4.8. Lebergewichte:

4.8.1. Lebergewichte zum Zeitpunkt der Aufarbeitung

Die zum Zeitpunkt der Tötung der Tiere festgestellten Lebergewichte sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Die Tabelle 8 zeigt einen Anstieg des Lebergewichtes für S bis zum Zeitpunkt 72 Stunden und für T auch noch darüber hinaus.

Das Lebergewicht der Restleber nimmt geringfügig ab.

Unter den Bedingungen limitierter Nahrungszufuhr hat auch das Lebergewicht von K nach 168 Stunden einen Gewichtsverlust aufzuweisen.

4.8.2. Gewicht des resezierten Lebergewebes:

Das nach dem Standardverfahren der partiellen

Hepatektomie nach HIGGINS und ANDERSON (31) resezierte Lebergewebe wurde gewogen. Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung des Ausmaßes der Resektion an Lebergewebe bei den drei unterschiedlichen operativen Maßnahmen (S, R, T), so daß in Tabelle 9 alle vier Zeitstufen zu einer einzigen Stichprobe zusammengefaßt sind.

Unter Berücksichtigung des Resektionsanteils und des zum Zeitpunkt 6 Stunden festgestellten Lebergewichtes kann das prozentuale Ausmaß der partiellen Hepatektomie exakt angegeben werden, wobei stillschweigend angenommen wird, daß in dem Zeitraum zwischen Operation und Tötung keine Gewichtsveränderung der Lebern erfolgt ist.

Bei Annahme dieser Situation zeigt sich folgendes prozentuelle Ausmaß an partieller Hepatektomie: siehe Tabelle 10.

4.8.3. Verhalten der prozentuellen Änderung des Lebergewichtes:

Von Interesse ist die prozentuelle Zu- bzw. Abnahme des Lebergewichtes in zeitlicher Abhängigkeit. Zur Berechnung dieses Ausmaßes wurde willkürlich das zum Zeitpunkt 6 Stunden festgestellte mittlere Lebergewicht gleich 100 % festgelegt und die zu den späteren Zeitpunkten gemessene Lebergewichte damit verglichen. In Tabelle 11 ist die prozentuelle Zu- bzw. Abnahme des Lebergewichtes dargestellt.

4.8.4. Lebergewichte bezogen auf das Körpergewicht:

Mit Hilfe des Quotienten von JATROPULOS (37)

$$\frac{\text{Lebergewicht} \times 100}{\text{Körpergewicht}}$$

erhält man den prozentuellen Anteil der Leber am Gesamtgewicht des Tieres. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

■

4.9. Verhalten der Enzymaktivitäten:

In den Abbildungen 5 bis 19 sind die bei den Versuchen gemessenen Enzymaktivitäten mit ihren Standardabweichungen im zeitlichen Ablauf dargestellt. Die Extreme der Standardabweichung eines Mittelwertes sind durch Linien mit den zeitlich nachfolgenden verbunden. Die durch den Tukey-Test auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von 99 % ($\alpha = 0,01$) festgestellten signifikanten Mittelwertsdifferenzen werden der besseren Übersicht wegen mit einem Pfeil verbunden. Die Richtung des Pfeils soll einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität symbolisieren. Deshalb ist in jeder Abbildung 5 bis 19 das Schema der Versuchsanordnung (s. Abbildung 1) eingezeichnet.

4.9.1 Mikrosomale Enzyme:

4.9.1.1. NADH-abhängige Cytochrom-c-Reduktase (Abb.: 5)

Für alle Zeitstufen läßt sich eine Aktivitätsabnahme in den Transplantaten im Vergleich zu den jeweils entsprechenden Kontrolltieren feststellen. Ein Aktivitätsabfall besteht auch bei den Transplantaten zwischen 6 und 72 Stunden. Dies gilt für die Restlebern nicht nur zwischen 6 und 72 Stunden, sondern auch zwischen 6 und 168 Stunden. Dieser Aktivitätsabfall bei R zum Zeitpunkt 168 Stunden wird beim Vergleich von S sowohl für R als auch für T gegenüber S deutlich. Ein Aktivitätsverlust bei S besteht gegenüber K zum Zeitpunkt 6 und 24 Stunden.

4.9.1.2. NADPH-abhängige Cytochrom-c-Reduktase (Abb.: 6)

Für den gesamten Versuch läßt sich keine signifikante Änderung der Enzymaktivität feststellen.

4.9.2. Enzyme aus dem Kohlenhydratstoffwechsel:

4.9.2.1. Glykolyse

4.9.2.1.1. Hexokinase (Abb.: 7):

In den Transplantaten findet bis 168 Stunden ein progredienter Anstieg der Enzymaktivität statt. Für die Restleber existiert zwischen 24 und 168 Stunden ein Aktivitätsanstieg. Die zum Zeitpunkt 168 bei T erreichte Aktivität liegt vergleichsweise höher als die von S und K.

4.9.2.1.2. Fructose-6-phosphokinase (Abb.: 8):

Ein progredienter Anstieg der Aktivität läßt sich bei T bis 168 Stunden verfolgen, der dann in seiner Aktivität höher ist als die von S und K. Auch R erfährt einen Aktivitätsanstieg zwischen 6 und 168 Stunden und 72 und 168 Stunden.

4.9.2.1.3. GAPDH (Abb.: 9):

Ein Aktivitätsanstieg zeigt sich bei S zwischen 6 und 72 und zwischen 24 und 72 Stunden. Nach 72 Stunden fällt die Aktivität bei S wieder ab. Auch bei R ist zwischen 24 und 72 Stunden ein Aktivitätsanstieg festzustellen, der dann in seinem Niveau höher ist als T, aber niedriger als S zu Zeitpunkt 72 Stunden. Der Vergleich zu den Kontrolltieren zeigt einen Aktivitätsverlust für T zum Zeitpunkt 24 Stunden und 72 Stunden.

4.9.3. Alpha-Glycerophosphatzyklus:

4.9.3.1. a-Glycerophosphatoxydase (GP_{ox}) - Abbildung: 10):

Die Aktivität von R ist zum Zeitpunkt 6 Stunden höher als die von S und T. In R fällt die Aktivität zwischen 6 und 72 Stunden ab, während sie bei S zwischen 24 und 168 Stunden ansteigt.

4.9.4. Gluconeogenese:

4.9.4.1. Glucose-6-phosphatase (Abb.: 11):

Im Vergleich zu den Kontrolltieren findet sich ein Abfall der Aktivität zum Zeitpunkt 72 Stunden für R und zum Zeitpunkt 168 Stunden für R und T.

4.9.5. Pentosephosphatzyklus:

4.9.5.1. G₆PDH (Abb.: 12):

Ein Aktivitätsanstieg für alle Zeitstufen zum 168 Stundenwert zeigt sich für R und T in gleichsinniger Weise. Die Aktivität liegt zum Zeitpunkt 168 Stunden bei T höher als R, S und K; die von R dann höher als S und K.

4.9.6. Enzyme des Citratzyklus:

4.9.6.1. Citratsynthase (Abb. 13):

Die Aktivität bei S steigt zwischen 6 und 168 Stunden an, so daß diese höher ist als die von S und T. Nach einem Aktivitätsabfall bei K zwischen 24 und 72 Stunden steigt die Aktivität wieder an, so daß dann zum Zeitpunkt 168 Stunden die Aktivität höher ist bei K als die von R und T.

4.9.6.2 NAD-IDH (Abb.: 14):

Aktivitätsabfall sowohl für R und T: und zwar für R zwischen 6 und 168 und 24 und 168 Stunden, für T zwischen 6 und 168, 24 und 72 und 24 und 168 Stunden. Der Aktivitätsabfall bei R und T ist im Vergleich zu K dann erniedrigt

zum Zeitpunkt 72 Stunden für R und zum Zeitpunkt 168 Stunden bei R und T. Kein Aktivitätsverlust bei K und S.

4.9.6.3. NADP-IDH (Abb.: 15):

Anstieg der Aktivität bei S zwischen 6 und 168 Stunden, 24 und 168 Stunden und 72 und 168 Stunden. Die Aktivität ist zum Zeitpunkt 168 Stunden gegenüber K sowohl bei R und T erniedrigt, als auch bei R gegenüber S, R und T sind in ihrer Aktivität gegenüber K auch schon zum Zeitpunkt 72 Stunden erniedrigt.

4.9.6.4. IDH (Abb.: 16):

Auffallend starke Aktivitätsbewegungen in der Kontrollgruppe: Anstieg der Aktivität bei K zwischen 6 und 24, 24 und 72, 24 und 168, 6 und 72 und 6 und 168 Stunden. Aktivitätsabfall zum Zeitpunkt 6 Stunden zwischen S und K, S und R und S und T. Ein Aktivitätsanstieg findet sich bei R zwischen 6 und 72 Stunden bei T ebenfalls zwischen 6 und 72 Stunden und ferner zwischen 6 und 24 Stunden. Bei T fällt die Aktivität zwischen 72 und 168 Stunden dann wieder ab. Der Vergleich zu den Kontrolltieren zeigt einen Abfall bei R zum Zeitpunkt 72 Stunden und zum Zeitpunkt 168 Stunden gegenüber K bei S, R und T.

4.9.7. Harnstoffzyklus:

4.9.7.1. Arginase (Abb. 17):

Die Arginase zeigt im Vergleich zu K einen

Aktivitätsverlust bei R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden.

4.9.8. Transaminasen:

4.9.8.1. GOT (Abb.: 18):

Die GOT-Aktivität fällt im Vergleich zu den Kontrolltieren zum Zeitpunkt 168 Stunden bei R und T ab, nachdem zuvor bei K zwischen 6 und 168 Stunden ein Anstieg der Aktivität erfolgt ist.

4.9.9. Alkoholabbau:

4.9.9.1. ADH (Abb.: 19):

Sowohl R als auch T erfahren einen Aktivitätsverlust und zwar auf den Zeitstufen bei R zwischen 6 und 72 und 6 und 168 Stunden. Bei T liegt ein Aktivitätsverlust zwischen 6 und 72 und 24 und 72 Stunden. Der Aktivitätsverlust bei R und T macht sich gegenüber K auf folgenden Stufen bemerkbar: bei R gegenüber K zum Zeitpunkt 24, 72 und 168 Stunden, bei T zwischen 72 und 168 Stunden. Da die Aktivität sich nicht bei S geändert hat, ist die Aktivität bei T gegenüber S auf folgenden Zeitstufen erniedrigt: 72 und 168 Stunden. Außerdem ist die Aktivität bei R gegenüber S zum Zeitpunkt 168 Stunden erniedrigt.

4.10. Ergebnisse der Proteinbestimmungen

4.10.1. Mikrosomales Protein (Abb.: 20):

Bei S findet sich zum 168 Stundenwert ein Anstieg bei 6, 24 und 72 Stunden. Das mikrosomale Protein ist in seinem Gehalt höher zum Zeitpunkt 168 Stunden als das von K und R.

4.10.2. Lösliches Protein: (Abb.: 21):

Ein Abfall des löslichen Protein findet bei R ausgehend vom 6 Stundenwert gegenüber 24, 72 und 168 Stunden statt. Der Gehalt an löslichem Protein zum Zeitpunkt 168 Stunden ist dann niedriger als der von S und R. Kein Abfall an löslichen Protein bei K, S und T.

4.10.3 Gesamtprotein (Abb.: 22):

Anstieg des Gehaltes an Gesamtprotein bei R zum Zeitpunkt 72 Stunden zwischen 6 und 24 Stunden, der den Gehalt an Gesamtprotein gegenüber K, S und T übersteigt. Abfall des Gesamtproteins bei R zwischen 72 und 168 Stunden und bei T gegenüber K zum Zeitpunkt 168 Stunden.

4.11. Ergebnisse der histologischen Leberbefunde:

4.11.1. Kontrolltiere:

Die Kontrolltiere zeigen in ihren Lebern in

allen Versuchsserien auch unter reduzierter kalorischer Zufuhr keine parenchymatösen Veränderungen.

4.11.2. Scheinoperation:

Abgesehen von einem Verlust an Glykogen bis zum Zeitpunkt 24 Stunden sind bei den scheinoperierten Tieren keine Veränderungen in der Gewebestruktur der Lebern sichtbar. Mitosefiguren werden erstmals in der Versuchsserie 72 Stunden beobachtet.

4.11.3. Restleber:

Ein typisches Merkmal der Restlebern in allen Versuchsserien sind Herdnekrosen. Diese Herdnekrosen besitzen keine bestimmte Bevorzugung in der Lokalisation, sondern sind in verschiedenen Regionen der Leberläppchen verteilt. Außerdem findet man erstmals nach 72 Stunden eine Proliferation der Cholangiolen, die an Intensität in der 168-Stundenserie zunimmt. Der Glykogenschwund ist bis zu Zeitpunkt 72 Stunden zu beobachten.

4.11.4. Transplantat:

Ein Verlust des Glykogens ist bei den Transplantaten in der 6-Stunden-Serie nicht zu beobachten, jedoch nach 24 und 72 Stunden. Ebenso wie bei den scheinoperierten Tieren werden erstmals in der Versuchsserie 72 Stunden Mitosefiguren sichtbar. Ein weiteres

histologisches Phänomen ist bei drei Transplantaten erstmals 72 Stunden nach h.a.LTR eine Ansammlung von mononukleären Zellen (mn-Zellen) im periportalem Bindegewebe, sowie das Auftreten zahlreicher Lymphozyten in den Sinusoiden zu beobachten. Diese histologischen Veränderungen sind Ausdruck einer akuten Abstoßung der Transplantate. Sie sind nach 168 Stunden so ausgeprägt, daß 2 Transplantate dieser Versuchsserie als abgestoßen anzusehen sind. Neben dem Auftreten von mn-Zellen lassen sich erstmals nach 72 Stunden polymorphnukleäre Zellen (pmn-Zellen) in den Sinusoiden feststellen. Sie finden sich zum Zeitpunkt 168 Stunden auch in der Restleber und sind Ausdruck einer unspezifischen cellulären Reaktion (42).

In Tabelle 12 sind die wesentlichen histologischen Veränderungen an Restleber und Transplantat zusammengestellt.

5. Diskussion

5.1. Körpergewicht und Kalorienaufnahme:

Das zu Versuchszwecken verwendete Tiermaterial ist - wie Tabelle 1 zeigt - in Bezug auf die Variabilität des Körpergewichts als homogen anzusehen. Unter Versuchsbedingungen haben die Tiere der 3 unterschiedlichen Versuchseinheiten (K - S - LTR) einen unterschiedlichen Gewichtsverlust (Tabelle 6 und 7, Abbildung 4a und 4b). Auffällig ist ein relativ hoher Gewichtsverlust scheinoperierter Tiere der Serie 72 Stunden im Vergleich zu den Kontrolltieren und den transplantierten Tieren dieser Serie. Die Ursache liegt in der ungenügenden Kalorienzufuhr scheinoperierter Tiere der Serie 72 Stunden (Tabelle 7) begründet. In der Serie 160 Stunden ist der Gewichtsverlust für alle 3 Versuchseinheiten nahezu konstant (Abbildung 5).

5.2. Lebergewicht und morphologische Veränderungen:

5.2.1. Kontrolltiere:

Das Verhalten der Lebergewichte ist aus Tabelle 8 ersichtlich. Es zeigt sich, daß die bei allen Versuchseinheiten annähernd gleiche "Fehlernährung" sich auch auf das Lebergewicht der Kontrolltiere im Sinne einer Gewichtsabnahme der Leber ausgewirkt hat. Parenchymatöse Veränderungen lassen sich aber bei den Lebern der Kontrolltiere nicht feststellen. Die Lebergewichtsabnahme der Kontrolltiere zum Zeitpunkt 168 Stunden liegt wahrscheinlich in der limitierten Kalorienzufuhr begründet (56).

5.2.2. Scheinoperation:

Das Lebergewicht scheinoperierter Tiere nahm nach 2/3 Resektion bis zum Zeitpunkt 72 Stunden um etwa 78 % zu (Tabelle 11) und blieb danach relativ stabil. Zum Zeitpunkt 72 Stunden ist erstmals eine mitotische Proliferation histologisch gesichert. Die Zunahme des Lebergewichtes ist deshalb Parenchymregeneration. Daß zum Zeitpunkt 168 Stunden keine weitere Gewichtszunahme der Lebern festzustellen ist, obwohl die Häufigkeit an Mitosen zunimmt, ist offensichtlich wie bei den Kontrolltieren Folge der limitierten Kalorienzufuhr. Diese Annahme findet ihre Unterstützung auch in der Tatsache, daß bei K und S nach 7 Tagen das Verhältnis von Lebergewicht/Körpergewicht trotz Ligatur der A. hepatica bei S annähernd gleich ist.

5.2.3. Transplantat:

Auch in den Transplantaten konnte erstmals zum Zeitpunkt 72 Stunden eine Zunahme an Mitosen beobachtet und eine Zunahme des Lebergewichtes festgestellt werden. Das Ausgangsgewicht des Transplantates hat zu diesem Zeitpunkt eine Gewichtszunahme um ca. 129 % erfahren. Anschließend nimmt das Lebergewicht des Transplantates weiter zu. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung haben deutlich werden lassen, daß diese Gewichtsveränderung nicht Ausdruck einer parenchymatösen Regeneratneubildung ist, sondern Folge von Blutstauungen, entzündlicher Exsudation in Nekrosebereiche

und einer massiven Infiltration von mn - und pmn-Zellen als morphologischer Phänomen einer akuten Gewebsabstoßung.

Es darf zusammenfassend festgestellt werden, daß bis zum Zeitpunkt 72 Stunden die Zunahme an Lebergewebe bei S und T ähnlich ist. Bei einem Vergleich des Verhaltens der Lebern von S und T fällt auf, daß ein Verlust an Glykogen im Transplantat zum Zeitpunkt 6 Stunden nach h.a.LTR noch nicht besteht, sondern erst zum Zeitpunkt 24 Stunden. Offensichtlich ist ein Glykogenabbau trotz Entfernung von $\frac{2}{3}$ des Gesamtglykogens bei der Präparation des Transplantates nicht mit einer Gleichgewichtsstörung des Leberparenchymstoffwechsels (26) verbunden, weil die Restleber noch über ausreichende Reserven an Glykogen verfügt. Es ist auffällig, daß in diesem Zusammenhang erst zum Zeitpunkt 24 und 72 Stunden ein Glykogenschwund in der Restleber beobachtet werden kann. Der Aufbau von Glykogen erfolgte bei S früher als bei T. Der zeitlich unterschiedliche Glykogenschwund bei T steht auch im Widerspruch zu den Ergebnissen nach einfacher Teilhepatektomie (10). Unterschiedlich dazu ist auch das verspätete Auftreten der 1. Mitosewelle in S und T im Vergleich zu den Ergebnissen der $\frac{2}{3}$ Hepatektomie. Generell stellt sich somit die Frage nach dem Ablauf der Regeneration.

Zur Frage der Leberregeneration bei S und T unterliegt nach GRUNDMANN (26) die mitotische Proliferation tageszeitlicher Abhängigkeit im Sinne einer transitorischen Teilungs-

synchromie, die dem Prinzip der negativen Korrelation zwischen Zellarbeit und Mitosebereitschaft entspricht (38). Da sowohl bei S und T eine Zunahme an Mitosen erst zum Zeitpunkt 72 Stunden histologisch festgestellt werden kann, sind folgende mögliche Ursachen zu nennen:

- a) Unter Mangelernährung ist die DNS-Synthese vermindert (12).
- b) Mitosen setzen dann ein, wenn die Verarbeitung der Nahrungsstoffe und die Glykogensynthese beendet sind (27).
- c) Das Ausmaß der Regeneration ist von der Menge des entfernten Lebergewebes abhängig (50). Nach Weinbrenn ist die Regeneration nach $2/3$ Resektion gut und wird bei weiterer Resektion noch besser (71, 72, 81). Aus Tabelle 10 geht hervor, daß nahezu immer das Ausmaß an Resektion $2/3$ betrug.
- d) Operative Entfernung von Lebergewebe führt zu einer stark erhöhten portalen Durchblutung des verbleibenden Lebergewebes. In der verstärkten Durchblutung sehen einige Autoren einen Regenerationsstimulus (47). Es ist aber daran zu erinnern, daß während der Durchführung der h.a.LTR die Pfortader für die durchschnittliche Dauer von ca. 18 Minuten (Tabelle 3) abgeklemmt werden mußte und die Dauer der kalten Ischämie für das Transplantat ca. 40 Minuten betrug. Untersuchungen über Unterbrechungen der Portblutzufuhr (46) und

DNS-Synthese zeigen, daß in den Anteilen mit zuvor unterbrochener Blutzufuhr die RNS-Synthese verspätet einsetzt.

Ungeklärt bleibt in diesem Zusammenhang die Frage, warum auch bei S Mitosen verspätet beobachtet werden; eine Pfortaderabklemmung lag bei S nicht vor.

- e) Die verzögerte Mitosewelle von S und T kann auch unter dem Aspekt des Sauerstoffpartialdrucks eine Erklärung finden. S und T haben die gleiche Blutversorgung durch Portalvenenblut. Sauerstoffmessungen an der Leberoberfläche (66) konnten zeigen, daß nach Ligatur der A. hepatica sowohl bei der h.a.LTR als auch bei Scheinoperationen der pO_2 rasch abfällt und nach Revaskularisation der teilhepatektomierten Lebern den pO_2 einer normalen Leber erreicht. Bereits 1 Tag p.op. fällt aber der pO_2 wieder stark ab, was auf einen vermehrten O_2 -Bedarf der Hepatozyten zurückgeführt wird (24). Vermutlich wirkt sich der transitorische Sauerstoffmangel im Sinne einer verzögerten mitotischen Proliferation bei S und T aus.
- f) Es liegen mehrere Arbeiten vor (16, 32, 33, 34, 57, 58), die die Fragen untersuchen, wie sich die Art der Blutzusammensetzung auf die Leberregeneration auswirkt. Für die funktionelle Integration des Transplantates ist das Portaderblut eine *conditio sine qua non* (43), einmal, weil die Leberregeneration bei ausschließlicher Versorgung durch die A. hepatica geringer ist (22) und zum anderen

dem Glucagon aus dem pancreatico-duodenalem Stromgebiet eine besondere im einzelnen noch nicht bekannte Stimulation beigemessen wird (56, 79, 80).

- g) Die Konditionen von S und T sind zwar im Bezug der Blutversorgung gleich; dennoch besteht zwischen S und T - abgesehen von der Existenz einer Restleber im transplantierten Tier ein Unterschied. Das Transplantat unterliegt keiner nervalen Versorgung. Für die Leberregeneration hat dies keine Bedeutung (17). Ob somit bei S der schon zum Zeitpunkt 6 Stunden p.op. beobachteten Glykogenschwund erklärt werden kann, ist zweifelhaft.

Es bleibt festzuhalten, daß der Beginn des regenerativen Wachstums nach Teilhepatektomie mit relativ konstanten zeitlichen und topographischen Gesetzmäßigkeiten (26) erfolgt. Hierbei ist im einzelnen nicht klar, was auf das operative Trauma als solches, was auf die funktionelle Belastung des verbliebenen Lebergewebes und was auf den eigentlichen Regenerationsstimulus zu beziehen ist.

Neben der Tatsache des nach Hepatektomie vermehrten Blutdurchflusses als stimulierenden Faktor der Leberregeneration, verdient die humorale Theorie (16, 33, 34, 57, 58, 59) Beachtung. Zur Frage der humoralen Stimulationsfaktoren sind an Ratten Parabiose-

versuche vorgenommen worden (11, 22, 35, 36, 73). Die Ergebnisse der Parabioseversuche beantworten die Frage nicht, ob im Serum teilhepatektomierter Ratten ein stimulierender Faktor ist oder ob es sich vielmehr um die Aufhebung einer physiologischer Weise vorhandenen Mitoseblockade handelt (50).

5.2.4. Restleber:

Aus Tabelle 11 und Abbildung 4 geht hervor, daß das Lebergewicht der Restleber nur geringfügig abgenommen hat. HESS et al (31) nehmen an, daß die ausgedehnten Leberzellnekrosen, die oft zu infarktähnlichen Bildern mit reaktiver Bindegewebswucherung und zu lymphozytärer Infiltration führen, auf die Gallengangsligatur zurückzuführen sind. STEINER und MARTINEZ (65) weisen darauf hin, daß auch mechanische Faktoren eine Rolle spielen. Wie Untersuchungen von CAMERON et al (15) zeigen, lassen sich nach kompletter Ligatur des Gallengangs Mitosen in den kleinen Gallengängen feststellen. In der Restleber war 7 Tage nach Gallengangsligatur die Proliferation der Gallengänge so ausgeprägt, daß selbst nicht nekrotische Areale dicht mit Gallengängen ausgefüllt sind. Der Leberzelluntergang und die daraus resultierenden Folgeerscheinungen beruhen somit einmal auf der Gallengangsligatur und zum anderen auf der mangelnden Durchblutung durch die A. hepatica.

5.3. Proteingehalt

5.3.1. Mikrosomales Protein

Es konnte festgestellt werden, daß bei S ein zeitlich progredienter Anstieg des Gehaltes an mikrosomalem Protein stattfindet. Das Ergebnis läßt sich an Hand der bei der histologischen Untersuchung in S beobachteten Mitoseproliferation in Einklang bringen.

5.3.2. Lösliches Protein:

Betrachtet man das Ergebnis der Bestimmungen des löslichen Proteins, so muß festgestellt werden, daß lediglich die Restleber einen progredienten Abfall an löslichen Protein zu verzeichnen hat. Dieser Abfall unterscheidet sich signifikant nach 168 Stunden von dem Gehalt an löslichen Protein der Kontrollgruppe und bei den Lebern scheinoperierter Tiere. Das lösliche Protein im Transplantat hat sich quantitativ nicht verändert.

Der Verlust an löslichem Protein in der Restleber kann als Folge der Mangelerkennung und des verminderten Substratangebots an Aminosäuren (56, 60) durch die ausschließliche Versorgung der Art. hepatica gedeutet werden. Unter reduzierter kalorischer Ernährung ist die durch die Pfortader versorgte Leber bei S und T nicht von einem Verlust an löslichen Protein betroffen.

Die Ergebnisse des löslichen Proteins sind nicht geeignet, eine Korrelation zwischen dem Gehalt an löslichen Protein und löslichem Enzymen im Cytoplasma anzunehmen. Das Cytoplasma besitzt keine definierte Struktur (5) und es ist zu vermuten, daß viel mehr Enzyme an Strukturen gebunden sind (4). Die Vorstellung eines löslichen Cytoplasmas ist zweifelhaft (4, 41).

5.3.3. Gesamtprotein:

In der Restleber (Abb. 22) findet ein Anstieg zum Zeitpunkt 72 Stunden statt, der sich signifikant von K, S und T unterscheidet. Zum Zeitpunkt 168 Stunden erreicht das Gesamtprotein wieder die gleiche Ausgangslage wie zu Beginn des Versuches. Bei T läßt sich nach 168 Stunden ein signifikanter Abfall des Gesamtproteins im Vergleich zu K feststellen.

Der vorübergehende Anstieg des Gesamtproteins in der Restleber läßt sich nicht befriedigend erklären.

5.4. Aktivität von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels:

Im folgenden soll die Diskussion über das Verhalten der Enzymaktivität von der Vorstellung ausgehen, die durch in-vitro-Teste gemessenen Umsatzgeschwindigkeiten der Substrate in funktionellen Zusammenhängen zu sehen. Der

Spielraum für die Interpretation von Enzymaktivitäten ist aus verschiedenen Gründen eingeschränkt.

Nach BETZ (4) sind unsere derzeitigen Methoden des Gewebsaufschlusses außerordentlich unspezifisch. Selbst wenn dann die Enzyme des Cytoplasmas zugänglich sind, können diese noch durch Bindung an Nukleinsäuren, Lipoide oder Lipoproteine in komplexer Form vorliegen. In lebenden Zellen herrschen andere Verhältnisse als im Labortest. Nach KEMPER (41) soll auch das lösliche Cytoplasma keine echt gelösten und voneinander unabhängig beweglichen Enzyme enthalten.

Eine Anpassung an geänderte Stoffwechselbedingungen in der Leberzelle erfolgt nach ASHWORTH (1) seltener durch eine de novo Proteinsynthese als die Änderung der Enzymaktivität durch Inhibitoren und/oder Konformation. Nach ASHWORTH (1) soll die veränderte Syntheserate der Enzyme durch einen selektiven Proteinabbau beeinflusst sein. Überraschenderweise stammen fast alle Kenntnisse über selektiven Proteinabbau aus Untersuchungen der Enzyminduktion in der Säugetierleber (51). Die Modellsysteme tragen aber zum besseren Verständnis der Vorgänge nicht bei.

Die chemischen Einflüsse auf die Leber ändern sich in ihrer Zusammensetzung ständig, und die Aktivität vieler Leberenzyme ist stark von der Zusammensetzung der Nahrung und damit in der Metaboliten-Konzentration der Pfortader abhängig.

Die Abnahme der Enzymaktivität könnte man auch auf einen Enzymumbau in eine inaktive Form oder einen echten Abbau des Moleküls zurückführen (1).

Die vorliegenden Enzymaktivitätsmessungen wurden *in vitro* unter optimalen Substrat-, Coenzym- und pH-Bedingungen jedoch bei suboptimaler Temperatur gemessen. Hierbei wurden für die gewählte Temperatur annähernd maximale Aktivitäten erfaßt, so daß sich in etwa auf maximal mögliche Umsatzgeschwindigkeiten schließen läßt. Somit sind Rückschlüsse auf Umsatzraten im Stoffwechsel aufgrund gemessener Enzymaktivitäten in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Da aber die Aktivität von "Regulationsenzymen" mit den tatsächlichen metabolischen Umsatzraten *in vivo* korreliert, kann bei solchen "Regulationsenzymen" ein Rückschluß im Stoffwechselgeschehen vollzogen werden.

5.4.1. Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels:

5.4.1.1. Glykolyse:

Auffällig ist der Aktivitätsanstieg glykolytischer Enzyme (HK, F₆PK) in R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden. Unter Berücksichtigung der histologischen Befunde in R und T kann vermutet werden, daß auf Grund einer Hypoxie des Lebergewebes eine Adaptation durch Aktivitätssteigerung glykolytischer Enzyme stattfindet.

5.4.2. Citratzyklus und Gluconeogenese:

Entsprechend zu dem Verhalten glykolytischer Enzyme zeigt sich für die Enzyme des Citratzyklus, daß diese für R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden abfielen. Diese Aktivitätsabnahme der Enzyme des oxydativen Stoffwechsels ist vermutlich ebenfalls durch die Sauerstoffmangelversorgung des Lebergewebes in den transplantierten Tieren zu erklären.

Da offensichtlich zum Zeitpunkt 168 Stunden in R und T eine anaerobe Glykolyse im Vordergrund steht und ein Maximum an Energiegewinnung über die Atmungskette nicht mehr realisiert werden kann, sind auch erwartungsgemäß die Enzyme der Gluconeogenese für R und T in ihrer Aktivität reduziert. Analoge Änderungen der Aktivität von Enzymen der Glykolyse bzw. des Citratzyklus wurden bei zwei anderen Formen einer experimentell verursachten Minderdurchblutung der Rattenleber beschrieben.

HOLZ-SLOMCZYK (32) beobachtete solche Änderungen während der Entwicklung einer experimentell erzeugten Leberzirrhose und ZELDER (78) nach Anlegen eines porto-cavalen Shunts.

5.4.3. Pentosephosphatzyklus:

Ebenso wie die glykolytischen Enzyme für R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden ansteigen, gilt dies auch für das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus, der G_6PDH .

Bekanntlich bestehen regulatorische Beziehungen zwischen der Bereitstellung von NADPH_2 durch den Pentosephosphatzyklus und der Fettsäuresynthese.

Es läßt sich vermuten, daß zum Zeitpunkt 168 Stunden in R und T eine verstärkte Fettsäuresynthese stattfindet. Diese kann als ein pathogenetisches Prinzip verstanden werden, wie sie bei Sauerstoffmangel und mangelhafter ATP-Bereitstellung zu beobachten ist. Diese Vermutung findet in den histologischen Befunden bei R und T zu diesem Zeitpunkt ihr entsprechendes Äquivalent.

5.4.4. Alpha-Glycerophosphatzyklus:

Das Verhalten der Enzymaktivität der GP_{ox} als eine der möglichen Mechanismen des Wasserstofftransports vom Zytosol in den mitochondrialen Raum (14), bietet ein uniformes Bild. Lediglich in R findet ein Aktivitätsabfall statt. Es wird angenommen, daß noch andere Substratpaare als Carrier des Wasserstoffs in Frage kommen und die Beteiligung des Alpha-Glycerophosphatzyklus im Leberstoffwechsel gering sein soll (8).

5.4.5. Transaminasen und Arginase-Aktivität:

Im folgenden sei die Diskussion auf einer ATP-abhängigen mitochondrialen Biosynthese, auf das Endprodukt des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels, auf die Harnstoffbildung, gelenkt.

Bei diesem endergonischen Prozeß dessen Synthese von einem intakten energieliefernden Stoffwechsel abhängig ist, wurde die Aktivität des Schlüsselenzyms der Harnstoffsynthese, die Arginase bestimmt.

Die Aktivität der Arginase ist vom Proteingehalt der Nahrung abhängig (56, 60). Eine proteinreiche Nahrung erhöht die Arginaseaktivität. Es zeigt sich nun, daß die Arginaseaktivität bei der für alle Versuchseinheiten durchgeführten Paarfütterung konstant blieb und lediglich zum Zeitpunkt 168 Stunden ein Aktivitätsabfall der Arginase in R und T im Vergleich zu den entsprechenden Kontrolltieren stattfindet.

Als mögliche Ursache für den Aktivitätsabfall ist ein vermindertes Substratangebot für den Harnstoffzyklus zu diskutieren.

Auch das Verhalten der Transaminasen bietet zum Zeitpunkt 168 Stunden in R und T die gleiche Situation wie die Arginase.

Aus der bisherigen Darstellung wird deutlich, daß die funktionelle Integrität der Lebern nach h.a.LTR nur bis zum Zeitpunkt 72 Stunden gesichert ist. Danach erfahren R und T morphologische Veränderungen (siehe Abschnitt 4.11 ff). Auffällig ist das unterschiedliche Verhalten von S und T nach 72 Stunden, obwohl hinsichtlich Blutversorgung und übrigen Ausgangsbedingungen für S und T weitgehend gleiche Bedingungen vorliegen. Sowohl S als auch T erfahren eine gleichartig starke Regeneration bis zum Zeitpunkt 72 Stunden. Danach kommt es bei S

weiter zu einer Regeneratneubildung, während die Lebergewichtszunahme bei T zum Zeitpunkt 168 Stunden nicht auf eine kompensatorische Hypertrophie (31, 37) des Transplantates beruht (siehe Abschnitt 5.2).

Bemerkenswert ist ferner das divergente Verhalten von S und T zum Zeitpunkt 168 Stunden in Bezug auf die Enzymaktivitäten. Vereinfachend läßt sich sagen, daß nach 72 Stunden im Transplantat die Glykolyseenzyme in ihrer Aktivität zunehmen.

Diese Aktivitätssteigerung glykolytischer Enzyme ist vermutlich Ausdruck einer Adaptation an die Hypoxie in T. Die Enzyme des Citrat- und Harnstoffzyklus nehmen nach 72 Stunden in T an Aktivität ab, während S keine Enzymaktivitätsänderungen zeigt, sondern einige Enzyme des Citratzyklus an Aktivität zunehmen.

5.5. Mikrosomen:

Die bei der fraktionierten Zentrifugation von Gewebshomogenaten durch Ultrazentrifugation gewonnene Mikrosomenfraktion stellt eine strukturell, funktionell und chemisch heterogene Fraktion dar. Insbesondere werden jene subzellulären Partikel, die vom ER, dem Golgi-Apparat und den Ribosomen stammen, erfaßt.

5.5.1. Mikrosomales Protein:

Bis zum Zeitpunkt 72 Stunden bleibt das mikrosomale Protein in allen Vergleichsgruppen konstant. Bei S zeigt sich im Vergleich zum 168 Stundenwert ein progredienter Anstieg, der sich dann von den entsprechenden Kontrolltieren und von der Restleber unterscheidet. Keine Veränderungen lassen sich zu diesem Zeitpunkt im Transplantat nachweisen.

5.5.2. Mikrosomale Enzyme:

Als ein spezifisches Enzym in den Membranen des ER wurde in der Mikrosomenfraktion die NADPH₂-cytochromreduktase in ihrer Aktivität bestimmt. Die Rolle dieser dem Elektronentransport dienenden Komponente ist für die reduktiven Prozesse des Lipid- und Steroidstoffwechsels sowie für die Entgiftungsfunktionen von Bedeutung (9). Aus dem Ergebnis geht hervor, daß die NADPH-cytochrom-c-Reduktase im Gesamtversuch keine Veränderung der Aktivität aufweist. Dieses Ergebnis verdient besondere kritische Beurteilung, weil der funktionsfähige Zustand des mikrosomalen Elektronen-transportsystems an die Gesamtstruktur der Membranen gebunden ist. Die absolute Konzentration der Enzyme ist in diesem Fall nicht immer limitierend für die Oxydationsgeschwindigkeit (19, 68). Damit wird deutlich, daß die oxydierenden Systeme in den Mikrosomen nicht völlig mit den bei löslichen Enzymproteinen gewonnenen Anschauungen zu beurteilen sind. Die gleiche kritische Einschränkung gilt auch für die Aktivität der NADH-cytochrom-c-Reduktase.

Auffällig ist jedoch, daß die Aktivität der NADH-cytochrom-c-Reduktase bis zum Zeitpunkt 24 Stunden im Vergleich zu den Kontrolltieren in S und T abfällt. In zeitlicher Abhängigkeit ist dies auch in R und T zwischen 6 und 72 Stunden zu beobachten. Zum Zeitpunkt 72 Stunden ist dann im Vergleich zu den Kontrolltieren ein Abfall der Enzymaktivität in R und T festzustellen, ferner zwischen S und T. Es bleibt festzustellen, daß zum Zeitpunkt 168 Stunden ein Abfall der Enzymaktivität im Vergleich zu den Kontrolltieren in R und T und auch zwischen S und R und S und T zu beobachten ist.

Am eindrucksvollsten spiegelt somit der Verlust der mikrosomalen Enzyme an der NADH-cytochrom-c-Reduktase als integrativer Bestandteil der autonomen Elektronentransportkette in den Membranen der ER den Leistungsgrad koordinativer Zellleistung wider. Diese müssen zum Zeitpunkt 168 Stunden für R und T auch in Übereinstimmung des histologischen Befundes als pathognomonisch bezeichnet werden.

Als ein weiteres Leitenzym in den Membranen des ER wurde aus der Mikrosomenfraktion die Glucose-6-phosphatase bestimmt. Hierbei zeigt in Übereinstimmung der forcierten Aktivierung glykolytischer Enzyme in R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden ein Abfall der Enzymaktivität in R und T. Die Hydrolyse des Glucose-6-phosphats als letzten Schritt der Gluconeogenese und Aktivierung der Glykogensynthese ist zum Zeitpunkt 168 Stunden in R und T eingeschränkt.

6. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen:

6.1. Fragestellung und Methodik:

An ausschließlich männlichen Wistarratten aus geschlossener Zucht mit einem vergleichsweise einheitlichen Körpergewicht und Alter der Tiere wurden nach der Technik von HESS et al (31) heterotop auxiliäre Lebertransplantationen (h.a.LTR) durchgeführt.

Die zu Versuchszwecken zufallsmäßig ausgewählten Tiere standen zuvor unter SPF-Bedingungen (specific-pathogen-free) und wurden eine Woche vor Versuchsbeginn in normale Laborbedingungen übergeführt.

Die vorliegende Versuchsanordnung ging von dem Grundgedanken aus, Veränderungen im Lebergewicht, in der Enzyenausstattung, dem Proteingehalt und des histologischen Bildes nach einer h.a.LTR gemessen an den selben Modalitäten mit scheinoperierten Tieren (S) und Kontrolltieren (K) vergleichen zu wollen. Während der Versuchsdauer, die die postoperative Phase - 7 Tage - umfaßt, wurden alle Versuchstiere in Bezug auf Fütterung, postoperative Versorgung, räumlichen und zeitlichen Verhältnissen unter weitgehend konstanten Versuchsbedingungen gehalten.

Neben der h.a.LTR wurden - identisch zur Spenderoperation - Scheinoperationen (S) durchgeführt. Außerdem wurden Kontrolltiere (K) eingesetzt, die keiner operativen Manipulation unterlagen.

Nach einem zeitlichen Intervall von 6 - 24 - 72 - 168 Stunden wurde jeweils ein Kollektiv von sechs Tieren der drei unterschiedlichen Behandlungsarten (K - S - h.a.LTR) getötet und die Lebern gewogen, einer biochemischen und histologischen Analyse nach bekannten Standardverfahren unterworfen. Ferner wurde täglich das Körpergewicht der Tiere festgestellt.

6.2. Statistische Auswertung:

Die durch die vorliegende Versuchsanordnung eingeschränkte Verallgemeinerungsfähigkeit der zu vergleichenden Parameter wurde durch die Anwendung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse erweitert und nach Feststellung der Voraussetzungen zu diesem Verfahren der Mittelwertsvergleich mit Hilfe des Tukey-Testes auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von 99 % vollzogen.

6.3. Verhalten des Körpergewichtes:

Die den Tieren täglich zukommende Futter- und Trinkmenge richtete sich nach dem Verbrauch der transplantierten Tiere. Es ist deutlich geworden, daß die scheinoperierten Tiere (S) den größten Gewichtsverlust infolge geringerer Nahrungsaufnahme in den Zeitraum 72 Stunden post operationem aufweisen. In der Serie 168 Stunden ist der Gewichtsverlust mit etwa 10 g/Tag für alle Behandlungsarten gleich.

6.4. Verhalten des Lebergewichtes:

Das Verhalten des Lebergewichtes ließ eine deutliche Gewichtszunahme von S und T bei nur geringer Abnahme bei R erkennen. Unter Hinzuziehung des histologischen Befundes konnte deutlich gemacht werden, daß das Leberparenchym bei K und S regelrecht blieb. Zum Zeitpunkt 72 Stunden zeigen sich erstmals in S und T zahlreiche Mitosen als Ausdruck einer beginnenden Regeneration. Die Restleber war zum Zeitpunkt 72 Stunden hingegen von zahlreichen Einzelherdnekrosen und einer beginnenden Proliferation der Cholangiolen gekennzeichnet.

In beiden Lebern finden sich nach h.a.LTR zum Zeitpunkt 168 Stunden schwere morphologische Veränderungen. Die Proliferation der Cholangiolen in der Restleber nimmt zu. Außerdem bieten zu diesem Zeitpunkt die Transplantate das cytomorphologische Bild einer akuten Abstoßung, so daß die Lebergewichtszunahme bei T dann nicht mehr als Folge einer Zellregeneration verstanden werden kann.

6.5. Verhalten der Enzymaktivitäten:

In Bezug auf Veränderungen der Enzymaktivitäten ist deutlich geworden, daß bis zum Zeitpunkt 72 Stunden keine nennenswerten Änderungen in den einzelnen Versuchsgruppen (K - S - h.a.LTR) deutlich werden. Unterschiede treten erstmals aufgrund morphologischer Veränderungen in R und T zum Zeitpunkt 168 Stunden auf.

Hierbei sind die biochemischen Veränderungen in R und T auffallend ähnlich. Völlig unterschiedlich verhält sich zu diesem Zeitpunkt S und T.

Es zeigt sich dann in R und T eine Aktivitätssteigerung glykolytischer Enzyme, bedingt durch die Hypoxie beider Lebergewebe - wie sie auch in anderen Versuchsmodellen festgestellt wurden - , während die Enzyme des oxydativen Stoffwechsels in S konstant blieben, bzw. in R und T deutlich zum Zeitpunkt 168 Stunden abfielen.

Ein analoges Verhalten wie die glykolytischen Enzyme zum Zeitpunkt 168 Stunden in R und T zeigt auch das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus, die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase. Unter limitierender Nahrungszufuhr zeigte sich ein Aktivitätsverlust des Enzyms der Arginase bei T und R nach 168 Stunden. Ein ähnliches Verhalten wie die Arginase zeigten die Transaminasen.

6.6. Histologische Befunde:

Während sowohl K als auch S unter reduzierter Nahrungszufuhr keine parenchymatösen Veränderungen erfuhren, zeigt sich bei R in allen Versuchsserien das Auftreten von Herdnekrosen im Lebergewebe ohne bestimmte Lokalisation. Ferner wird in R nach 72 Stunden eine Proliferation der Cholangiolen nach Gallengangsligatur in zunehmendem Maße deutlich. Nachdem in S und T zum Zeitpunkt 72 Stunden zahlreiche Mitosen zu beobachten

sind, beginnt in T nach 168 Stunden in einigen Transplantaten schon nach 72 Stunden eine Abstoßungsreaktion der Transplantate. Auffällig ist post operationem auch der Glykogenschwund bei S und T nach 6 Stunden. Die Transplantate zeigen zum Zeitpunkt 6 Stunden keinen Glykogenschwund. Dieser trat erst in der 24 Stunden-serie auf.

Während sich bereits bei den Lebern nach Scheinoperation nach 24 Stunden erstmals einige Glykogenareale finden lassen, sind diese in T erst zum Zeitpunkt 72 Stunden vorhanden.

Diese Beobachtungen stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen nach einfacher Hepatektomie. Im Widerspruch zu den bekannten Tatsachen nach Hepatektomie steht auch die Beobachtung, daß sowohl in S als auch in T die Mitosewelle verspätet einsetzt. Über die Gründe ist ausführlich diskutiert worden.

6.7. Proteingehalt:

Die ausgeprägten Regenerationenvorgänge in S werden durch den zeitlich progredienten Anstieg des mikrosomalen Proteins deutlich. In der Restleber zeichnet sich ein konstanter Abfall des löslichen Proteins ab. Das Gesamtprotein blieb - abgesehen von einem vorübergehenden Anstieg bei R - unverändert.

6.8. Stellungnahme zur Leberregeneration:

Insbesondere wurde die Frage der Leberregeneration diskutiert. Verschiedene Theorien wurden gegenübergestellt. Es ist deutlich geworden, daß für die funktionelle Integrität der Leber das Pfortaderblut notwendig ist. Bei fehlendem Pfortaderblut - wie bei R - geht die Leberregeneration langsamer von statten.

Bei der Existenz zweier Lebern mit unterschiedlicher Blutversorgung in einem Organismus, wie dies bei einer h.a.LTR vorliegt, kommt die Regeneration in der Restleber praktisch zum Stillstand, obgleich die an der Restleber und dem Transplantat vorgenommene Teilhepatektomie einen Regenerationsstimulus entspricht. Daß eine Regeneration bei R nicht stattfindet, liegt vorwiegend an der Unterbildung des Gallenganges und der konsekutiven Cholestase als hemmender Einfluß begründet.

6.9. Schlußfolgerungen:

Die schweren morphologischen Erscheinungen in T und R lassen die Frage, ob die h.a.LTR als ein therapeutisches Konzept geeignet ist, negativ beantworten.

Auch ist die vorliegende Arbeit nicht geeignet auf das klinische Betätigungsfeld übertragen zu werden. Die Ausgangsbedingungen im Tierversuch gingen von physiologisch einwandfrei funktionierenden Lebern aus.

Betrachtet man die klinisch relevanten Indikationen für eine h.a.LTR, die bei strenger Indikation nur für die Leberzirrhose in Frage käme, so ist nicht nur die "Eigenleber" (Restleber), in schon erheblichen Maße alteriert, sondern auch der Allgemeinzustand des Patienten muß berücksichtigt werden.

Es ist wiederholt deutlich geworden, daß das Verhalten des Transplantats nicht isoliert von der Restleber gesehen werden darf.

Die Konditionen der Restleber müssen in der Frühphase der h.a.LTR noch so gut sein, daß das Transplantat davon profitieren kann.

Tabellen

- Tabelle 1 : Körpergewicht der Tiere beim Versuchsbeginn
- Tabelle 2 : Gesamtdauer der heterotopen auxiliären LTR
- Tabelle 3 : Dauer der Pfortaderabklemmung in Minuten im Dezimalsystem
- Tabelle 4 : Dauer der kalten Ischämie in Minuten im Dezimalsystem
- Tabelle 5 : Dauer der Scheinoperation in Minuten im Dezimalsystem
- Tabelle 6 : Gewichtsabnahme der Tiere in Gramm für die Serie 6 und 24 Stunden
- Tabelle 7 : Täglicher Kalorienverbrauch auf der Grundlage des Medianwertes errechnet
- Tabelle 8 : Lebergewicht zum Zeitpunkt der Aufarbeitung
- Tabelle 9 : Ausmaß an Resektion von Lebergewebe
- Tabelle 10 : Prozentuelles Ausmaß der partiellen Hepatektomie
- Tabelle 11 : Prozentuelle Zu- bzw. Abnahme des Lebergewichtes
- Tabelle 12 : Blatt 1 bis Blatt 4:
Wesentliche Veränderungen an Empfänger-
Restleber und Transplantat in der sogenannten Adaptationsphase.
(Aus Zelder (78), Habilitationsschrift
Marburg, 1974)

0 Stunden	4 Stunden	12 Stunden	108 Stunden	Tiere insgesamt	
$\bar{x}$ = 317,5 g s = 38,4 s_m = 15,7 $VK\%$ = 12,1	$\bar{x}$ = 384,2 g s = 36,4 s_m = 14,3 $VK\%$ = 9,5	$\bar{x}$ = 325,0 g s = 17,9 s_m = 7,5 $VK\%$ = 5,5	$\bar{x}$ = 291,7 g s = 7,5 s_m = 3,1 $VK\%$ = 2,6	$\bar{x}$ = 325,6 g s = 43,4 s_m = 8,9 $VK\%$ = 13,2	K
$\bar{x}$ = 325,8 g s = 31,0 s_m = 12,6 $VK\%$ = 9,5	$\bar{x}$ = 275,3 g s = 12,0 s_m = 4,9 $VK\%$ = 4,3	$\bar{x}$ = 266,7 g s = 5,2 s_m = 2,1 $VK\%$ = 1,9	$\bar{x}$ = 305,8 g s = 44,3 s_m = 18,1 $VK\%$ = 14,5	$\bar{x}$ = 297,5 g s = 35,4 s_m = 7,2 $VK\%$ = 12,1	S
$\bar{x}$ = 329,2 g s = 43,2 s_m = 17,6 $VK\%$ = 13,1	$\bar{x}$ = 302,5 g s = 27,2 s_m = 11,1 $VK\%$ = 9,1	$\bar{x}$ = 270,8 g s = 9,2 s_m = 3,7 $VK\%$ = 3,4	$\bar{x}$ = 292,5 g s = 17,2 s_m = 7,0 $VK\%$ = 5,9	$\bar{x}$ = 298,7 g s = 33,3 s_m = 6,8 $VK\%$ = 11,1	E

Tabelle 1: Körpergewicht der Tiere beim Versuchsbeginn

K = Kontrolle / S = Scheinoperation / E = Empfängertiere

Die statistischen Maßgrößen bedeuten:

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = Standardabweichung

s_m = Standardfehler des Mittelwertes

$VK\%$ = Variationskoeffizient in Prozent

Körpergewicht aller im Versuch eingesetzten Tiere beim Versuchsbeginn:

$\bar{x}$ = 307,3 g

s = 40,4

s_m = 4,8

$VK\%$ = 13,1

	6 Stunden	24 Stunden	72 Stunden	168 Stunden
LTR insgesamt	$\bar{x}$ = 103,2 min s = 12,0 s_m = 4,9 VK % = 11,6	$\bar{x}$ = 111,0 min s = 9,9 s_m = 4,0 VK % = 8,9	$\bar{x}$ = 99,2 min s = 7,7 s_m = 3,1 VK % = 7,8	$\bar{x}$ = 91,5 min s = 7,0 s_m = 2,8 VK % = 7,6
Spender- operation	$\bar{x}$ = 26,2 min s = 4,6 s_m = 1,9 VK % = 17,5	$\bar{x}$ = 24,5 min s = 2,9 s_m = 1,2 VK % = 11,7	$\bar{x}$ = 17,3 min s = 2,3 s_m = 0,9 VK % = 15,5	$\bar{x}$ = 17,8 min s = 0,7 s_m = 0,3 VK % = 4,2
Empfänger- operation	$\bar{x}$ = 80,3 min s = 10,1 s_m = 4,2 VK % = 12,7	$\bar{x}$ = 83,3 min s = 7,7 s_m = 3,1 VK % = 12,7	$\bar{x}$ = 86,8 min s = 6,4 s_m = 2,6 VK % = 7,3	$\bar{x}$ = 73,7 min s = 6,9 s_m = 2,8 VK % = 9,3

Tabelle 2: Gesamtdauer der heterotopen auxiliären LTR

Dauer der Spenderoperation

Dauer der Empfängeroperation

Es werden die gleichen statistischen Parameter wie in Tabelle 1 verwendet.

Die Sekunden sind in Dezimalsystem ausgedrückt.

6 Stunden	24 Stunden	72 Stunden	168 Stunden
$\bar{x} = 19,0 \text{ min}$	$\bar{x} = 18,5 \text{ min}$	$\bar{x} = 18,8 \text{ min}$	$\bar{x} = 15,8 \text{ min}$
$s = 3,2$	$s = 3,1$	$s = 2,1$	$s = 3,9$
$s_m = 1,3$	$s_m = 1,2$	$s_m = 0,9$	$s_m = 1,6$
$VK\% = 16,8$	$VK\% = 16,7$	$VK\% = 11,2$	$VK\% = 24,4$

Tabelle 3: Dauer der Pfortaderabklemmung in Minuten
im Dezimalsystem
Bedeutung der statistischen Parameter siehe
Tabelle 1

6 Stunden	24 Stunden	72 Stunden	168 Stunden
$\bar{x}$ = 39,8 min	$\bar{x}$ = 35,2 min	$\bar{x}$ = 45,8 min	$\bar{x}$ = 38,7 min
s = 8,2	s = 6,7	s = 3,8	s = 5,6
s_m = 3,4	s_m = 2,7	s_m = 1,5	s_m = 2,3
VK % = 20,7	VK % = 17,1	VK % = 8,3	VK % = 14,4

Tabelle 4: Dauer der kalten Ischämie in Minuten im Dezimalsystem
Bedeutung der statistischen Parameter siehe Tabelle 1

6 Stunden	24 Stunden	7 Stunden	168 Stunden
$\bar{x} = 15,7 \text{ min}$	$\bar{x} = 8,5 \text{ min}$	$\bar{x} = 10,1 \text{ min}$	$\bar{x} = 9,2 \text{ min}$
$s = 4,4$	$s = 2,3$	$s = 2,1$	$s = 0,9$
$s_m = 1,8$	$s_m = 0,7$	$s_m = 0,9$	$s_m = 0,4$
VK % = 28,7	VK % = 23,5	VK % = 21,0	VK % = 12,0

Tabelle 3: Dauer der Scheinoperation in Minuten im
Dezimalsystem
Bedeutung der statistischen Parameter siehe
Tabelle 1

	6 Stunden	24 Stunden
K	0g	19,2g
S	12,5g	44,1g
LTR	13,4g	10,8g

Gewichtsabnahme der Tiere in Gramm
für die Serie 6 und 24 Stunden

K = Kontrolltiere

S = Scheinoperation

LTR = transplantierte Tiere

Tabelle 6

	6 h	24 h	72 h	168 h
K	--	28,5	34,3	35,0
S	--	18,0	16,1	24,6
LTR	--	31,2	29,4	21,8

K = Kontrolltiere

S = Scheinoperation

LTR = heterotope auxiliäre Lebertransplantation

Tabelle 7: Täglicher Kalorienverbrauch auf der Grundlage des Medianwertes errechnet:
kcal/die/Einzeltier

	6 Stunden	24 Stunden	72 Stunden	168 Stunden
K	$\bar{x}$ = 9,562 g s = 0,83 s_m = 0,36 VK % = 9,2	$\bar{x}$ = 7,6459 g s = 1,31 s_m = 0,53 VK % = 13,6	$\bar{x}$ = 9,4868 g s = 0,65 s_m = 0,26 VK % = 7,6	$\bar{x}$ = 5,5349 g s = 0,42 s_m = 0,17 VK % = 7,7
S	$\bar{x}$ = 2,0185 g s = 0,36 s_m = 0,15 VK % = 12,5	$\bar{x}$ = 2,5507 g s = 0,60 s_m = 0,24 VK % = 16,1	$\bar{x}$ = 5,1003 g s = 0,50 s_m = 0,24 VK % = 11,4	$\bar{x}$ = 4,8480 g s = 0,55 s_m = 0,27 VK % = 11,5
R	$\bar{x}$ = 5,060 g s = 1,1 s_m = 0,45 VK % = 15,1	$\bar{x}$ = 4,8907 g s = 1,05 s_m = 0,42 VK % = 50,7	$\bar{x}$ = 4,7605 g s = 0,46 s_m = 0,13 VK % = 5,6	$\bar{x}$ = 3,7195 g s = 0,86 s_m = 0,55 VK % = 23,1
T	$\bar{x}$ = 2,0139 g s = 0,8 s_m = 0,11 VK % = 11,8	$\bar{x}$ = 3,2250 g s = 1,01 s_m = 0,41 VK % = 21,5	$\bar{x}$ = 5,0791 g s = 0,26 s_m = 0,10 VK % = 5,1	$\bar{x}$ = 7,8905 g s = 1,08 s_m = 0,81 VK % = 25,1

Tabelle 3: Lebergewicht zum Zeitpunkt der Aufarbeitung

K = Kontrolltiere / S = Scheinoperation / R = Restleber / T = Transplantat

Ausmaß an Resektion in Gramm

Scheinoperation $\bar{x}$ = 6,9267 g
 s = 0,79
 sm = 0,16
 VK% = 11,4

Empfänger-Op. $\bar{x}$ = 3,6707 g
 s = 0,35
 sm = 0.07
 VK% = 9,6

Spender-Op. $\bar{x}$ = 7,0469 g
 s = 0,72
 sm = 0,15
 VK% = 10,2

Tabelle 9: Ausmaß an Resektion von Lebergewebe
Statistische Parameter siehe Tabelle 1

	verbliebenes Lebergewebe	reseziertes Lebergewebe
Scheinoperation	29,6 %	70,4 %
Restleber	62,6 %	37,4 %
Transplantat	23,9 %	76,1 %

Tabelle 10: Prozentuelles Ausmaß der partiellen
Hepatektomie

	6 h	24 h	72 h	168 h
S 100 %		+ 21,7	+ 78,1	+ 66,1
R 100 %		- 20,6	- 21,6	- 38,7
T 100 %		+ 48,8	+ 129,4	+ 256,4

Tabelle 11: Prozentuelle Zu- bzw. Abnahme des Lebergewichtes.

Lebergewicht 6 Stunden = 100 %

S = Schein-Op / R = Restleber / T = Transplantat

Tabelle 12: Wesentliche Veränderungen an Empfänger-Restleber und Transplantat in der sog. Adaptationsphase
 Aus ZELDER (78), Habilitationsschrift Marburg 1974

Blatt 1

LTR	Std.	Empfänger-Restleber (R), Transplantat (T)	Herdnekrosen	Kongestion		Cholangiolen prolifer. pmn-Zellen	Immunreaktion		vascul. Veränderungen
				Zentralvenen	Sinusoidale Gefäße		mm-Zellen	cell-mediated Rejection	
102	6	R T	+++ +	+					
103	6	R T		++ +	++ (+)	++			
107	6	R T	++			th	+	+	
109	6	R T	map-like-Nekr. ++			+		++	
111	6	R T	no changes			+			
115	6	R T						+	

LTR	Std.	Empfänger-Restleber (R), Transplantat (T)	Herdnekrosen	Kongestion		Cholangiolen		Immunreaktion		vascul. Veränderungen
				Zentral-venen	Sinu-soide Gefäße	prolif.	pmn-Zellen	mm-Zellen Accumulation	cell-mediated Rejection	
117	24	R T	++ pmn no changes				Cholangiolitis			
120	24	R T	++ map-like Zahn.-Infarkt +				+			
126	24	R T	++ pm	no	changes					
127	24	R T	+++ - --	(+)	(+)					
130	24	R T	--							
131	24	R T	++ -				+			

Tabelle 12, Blatt 3

LTR	Std.	Empfänger-Rest-leber (R), Transplan-tat (T)	Herdnekrosen	Kongestion		große Gefäße	Cholangiolen		Immunreaktion		vascul. Verän-derun-gen
				Zentral-venen	Sinu-soide		prolif. Zellen		mn-Zel-len Accu-mulation	cell-mediated Rejection	
136	72	R T	+++ - (organization)	+	(+)	++	+	+			
137	72	R T	- -	+			++ (+)	+			
138	72	R T	+++ -		+		++	+			
139	72	R T	++		(+)		++ ++	+	++		
140	72	R T	+++ + organization				+	+	++		
141	72	R T	(+)		+		++ (+)	+			

Abbildungen

Abbildung 1: Versuchsanordnung

Abbildung 2 und 3: Schematische Darstellung des Operationsmodells zur heterotopen auxiliären Lebertransplantation (h.a.LTR) Schematische Darstellung des Operationsmodells zur Scheinoperation

Abbildung 4: Lebergewichte in Prozent bezogen auf das Körpergewicht

Abbildung 4a: Täglicher Gewichtsverlust der Serie 3 Tage bei Kontrolltieren, nach Scheinoperation und heterotoper auxiliärer LTR

Abbildung 4b: Täglicher Gewichtsverlust der Serie 168 Stunden bei Kontrolltieren, nach Scheinoperation und heterotoper auxiliärer LTR

Abbildung 5: Aktivität der Cytochrom-c-reduktase (NADH)

Abbildung 6: Aktivität der Cytochrom-c-reduktase (NADPH)

Abbildung 7: Aktivität der Hexokinase (HK)

Abbildung 8: Aktivität der Fructose-6-phosphat-kinase (F_6PK)

Abbildung 9: Aktivität der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH)

Abbildung 10: Aktivität der Alpha-Glycero-Phosphat-Oxydase (GP_{ox})

Abbildung 11: Aktivität der Glucose-6-phosphatase (G-6-P)

Abbildung 12: Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G_6PDH)

Abbildung 13: Aktivität der Citratsynthetase (CE)

Abbildung 14: Aktivität der Isocitrat-Dehydrogenase-NAD-abhängig (NAD-IDH)

Abbildung 15: Aktivität der Isocitrat-Dehydrogenase-NADP-abhängig (NADP-IDH)

Abbildung 16: Aktivität der Malat-Dehydrogenase (MDH)

Abbildung 17: Aktivität der Arginase

Abbildung 18: Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Abbildung 19: Aktivität der Alkohol-Dehydrogenase (ADH)

Abbildung 20: Mikrosomales Protein

Abbildung 21: Lösliches Protein

Abbildung 22: Gesamtprotein

	6 h	24 h	72 h	168 h
K	n	n	n	n
S	n	n	n	n
R	n	n	n	n
T	n	n	n	n

Versuchsanordnung

Abbildung 1: Es gilt nun im folgenden

K = Kontrolle

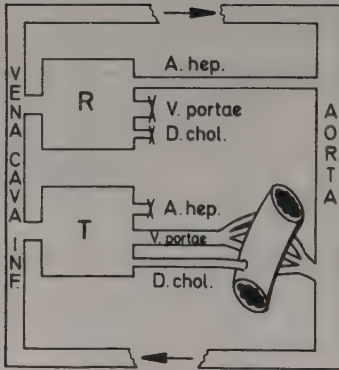
S = Scheinoperation

R = Restleber

T = Transplantat

n = 6 Wistarratten

Abb 3

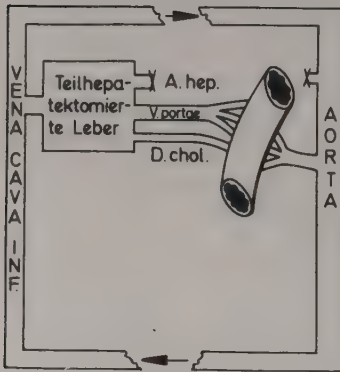


Schematische Darstellung
des Operationsmodells zur
heterotopen auxiliären
Lebertransplantation

R = Restleber
T = Transplantat

R:
V. portae ligiert
Ductus choledochus
ligiert

T:
Art. hepatica ligiert
Ductus choledochus ins
Duodenum implantiert



Schematische Dar-
stellung des Opera-
tionsmodells zur
Scheinoperation

Art. hepatica ligiert

Abbildung 2 und 3

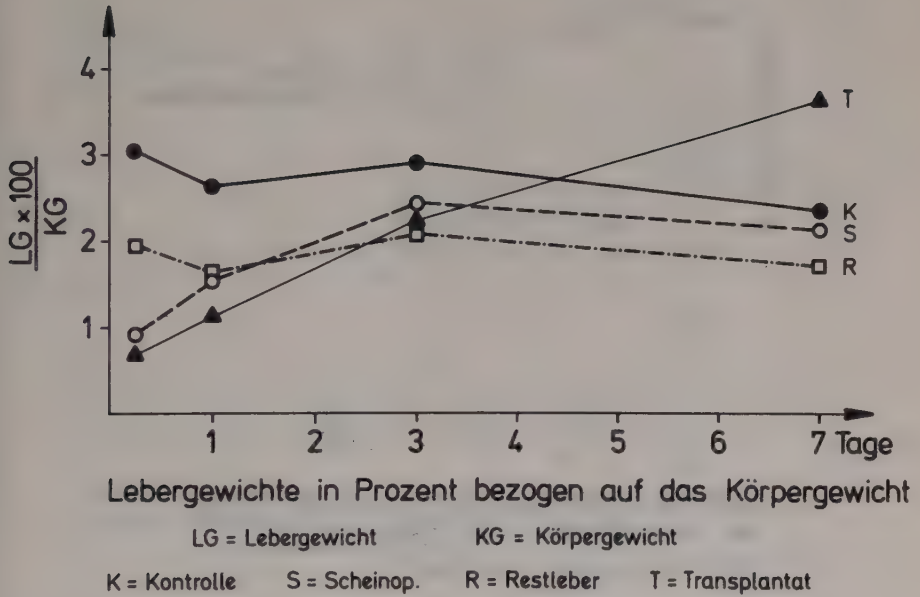
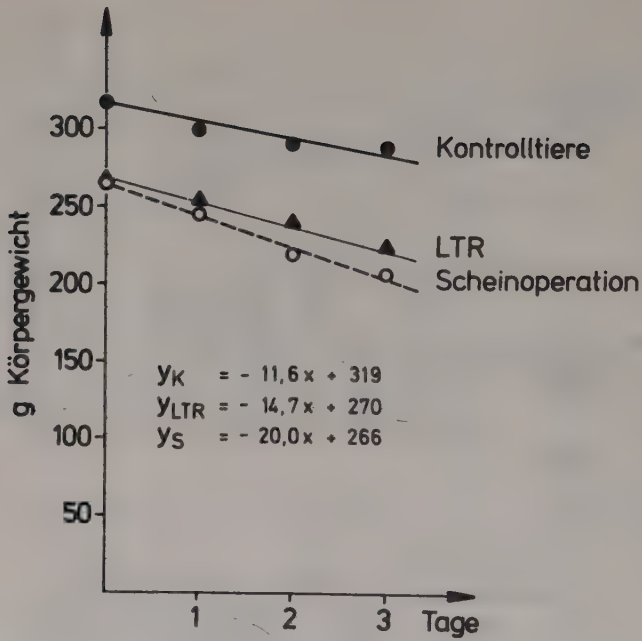
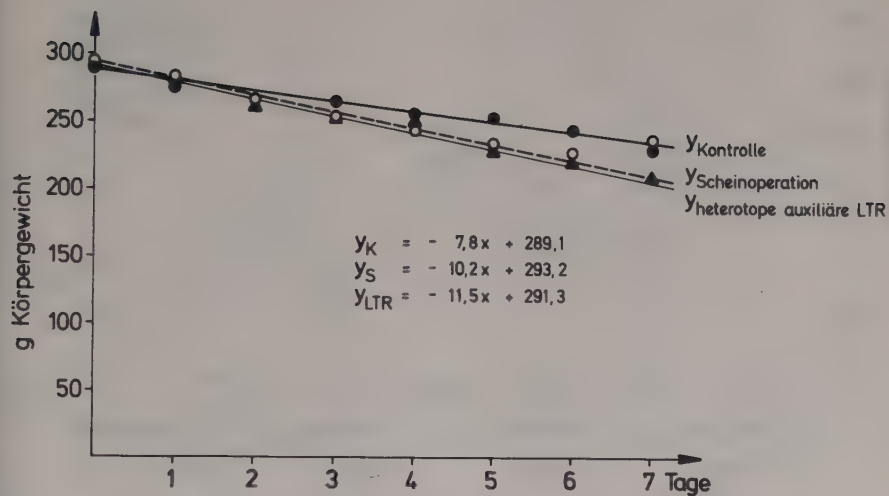


Abbildung 4



Täglicher Gewichtsverlust der Serie 3 Tage
bei Kontrolltieren, nach Scheinoperation
und heterotoper auxiliärer LTR

Abbildung 4 a



Täglicher Gewichtsverlust der Serie 168 Stunden bei Kontrolltieren, nach Scheinoperation und heterotoper auxiliärer LTR

Abbildung 4 b

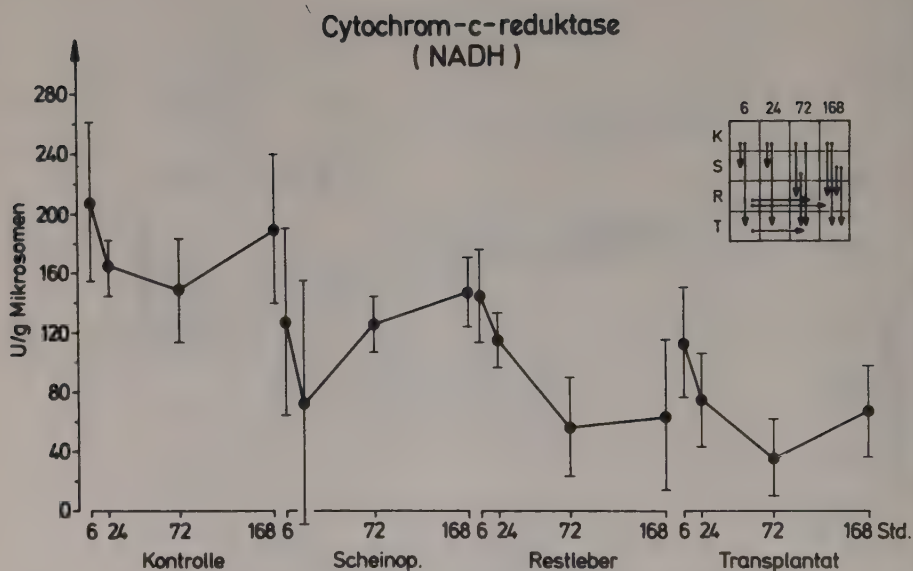


Abbildung 5: Aktivität der Cytochrom-c-reduktase (NADH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6-24-72-168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

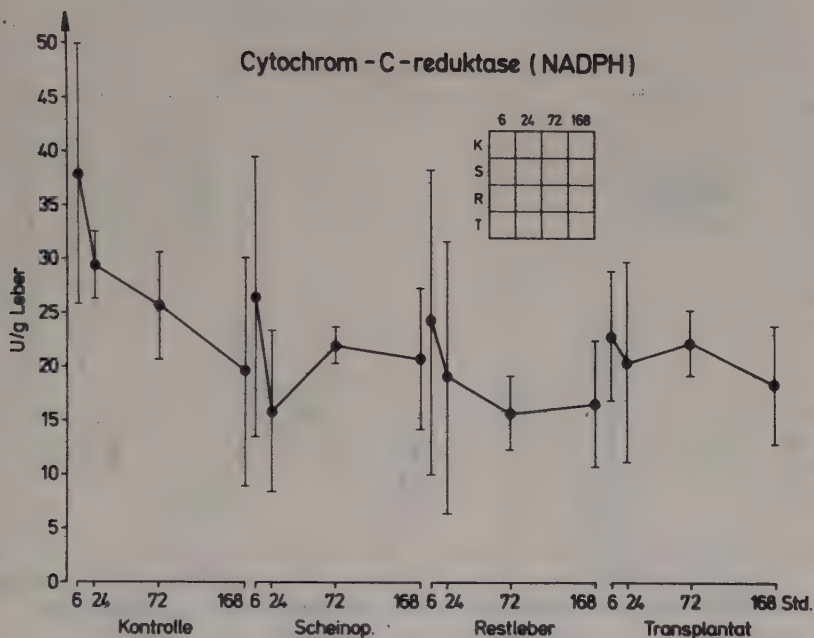


Abbildung 6: Aktivität der Cytochrom-c-reduktase (NADPH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

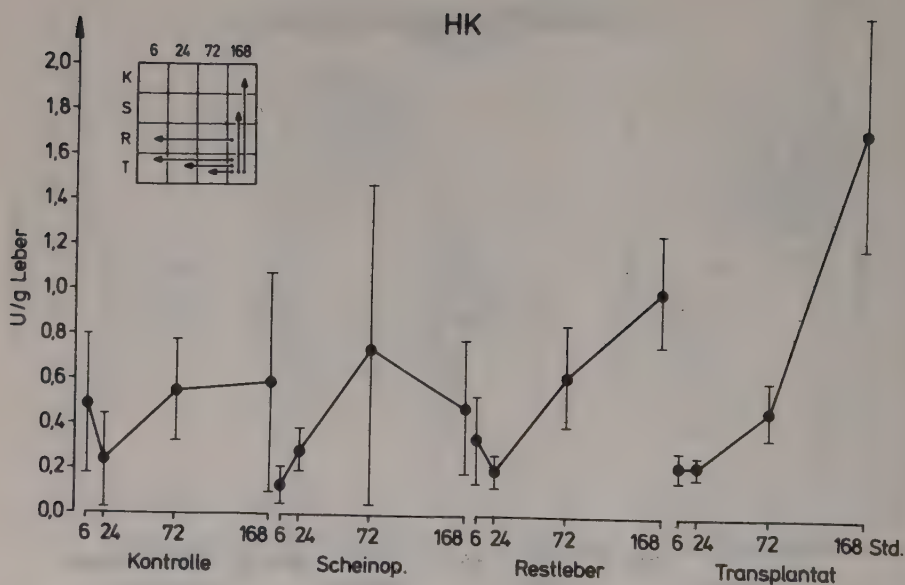


Abbildung 7: Aktivität der Hexokinase (HK) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

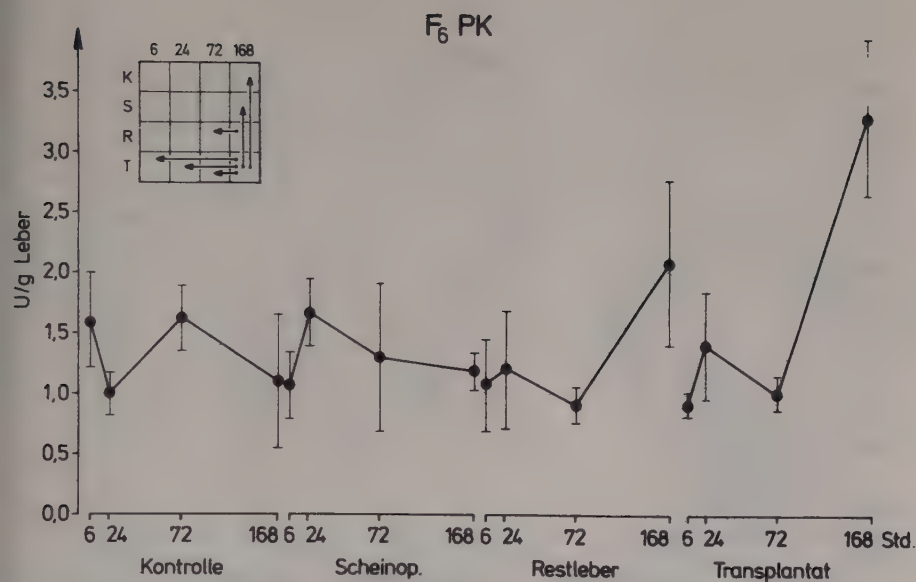


Abbildung 8: Aktivität der Fructose-6-phosphat-kinase (F_6 PK) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

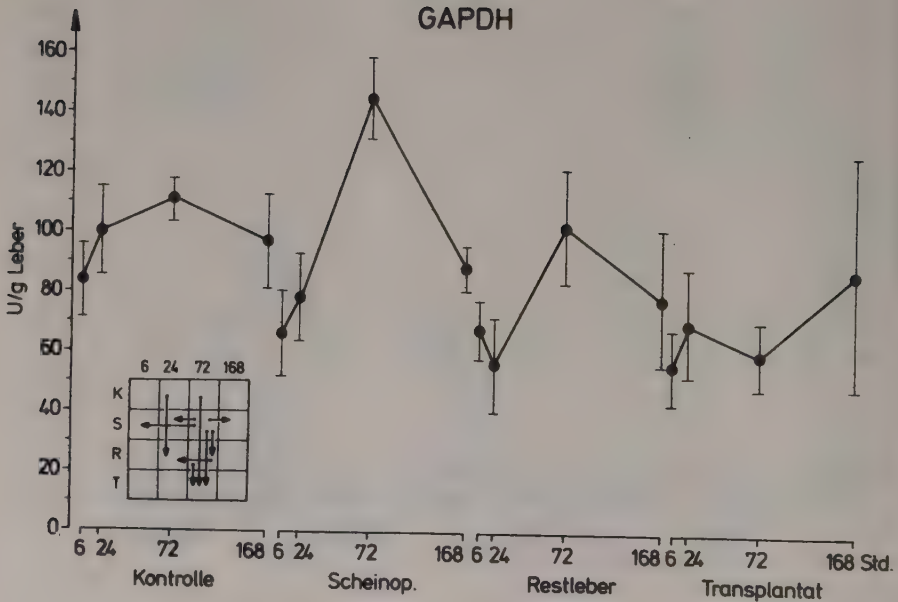


Abbildung 9: Aktivität der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

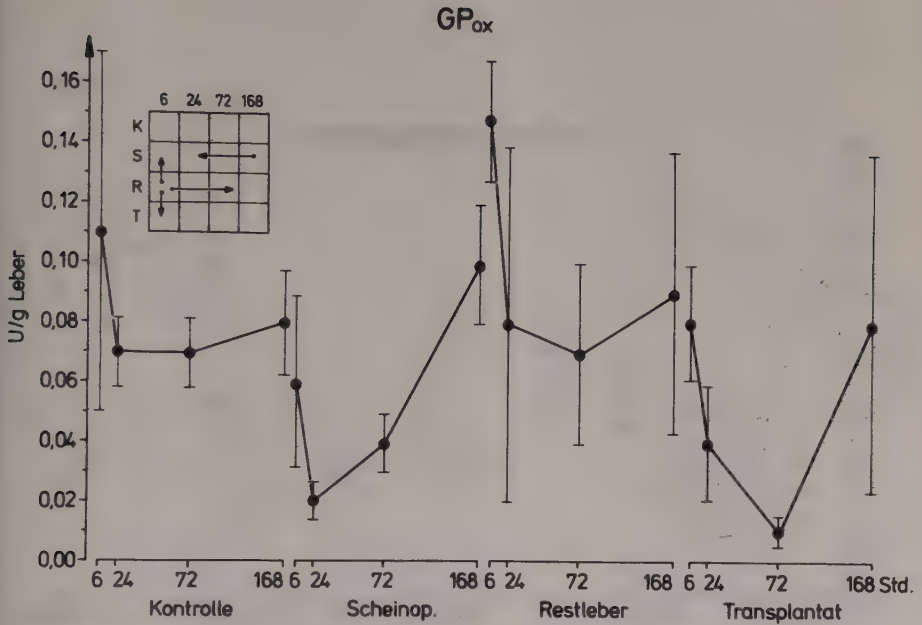


Abbildung 10: Aktivität der Glycero-Phosphat-Oxydase (GP_{ox}) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

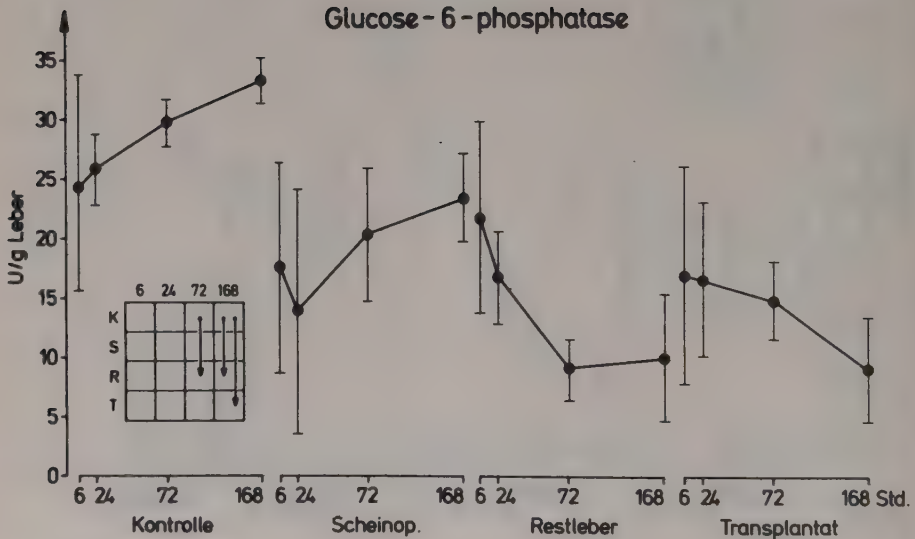


Abbildung 11: Aktivität der Glucose-6-Phosphatase mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

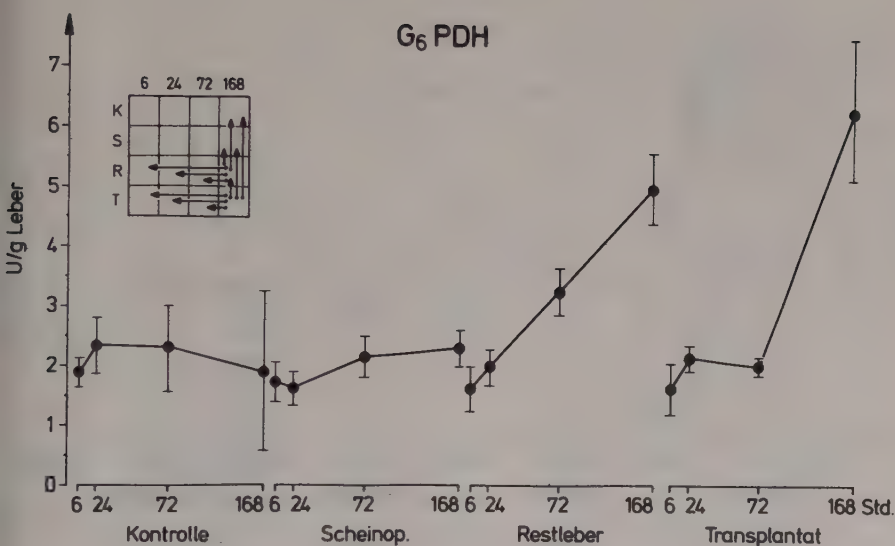


Abbildung 12: Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G₆PDH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

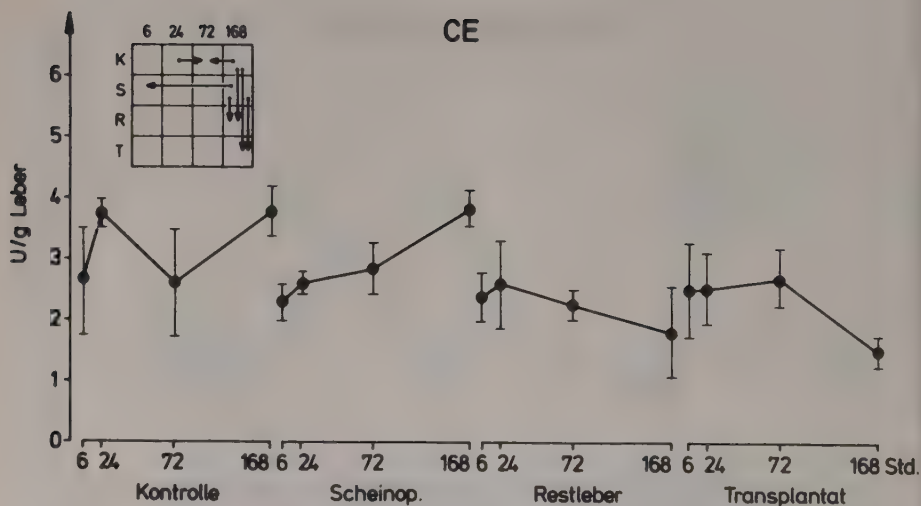


Abbildung 13: Aktivität der Citratsynthetase (CE) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

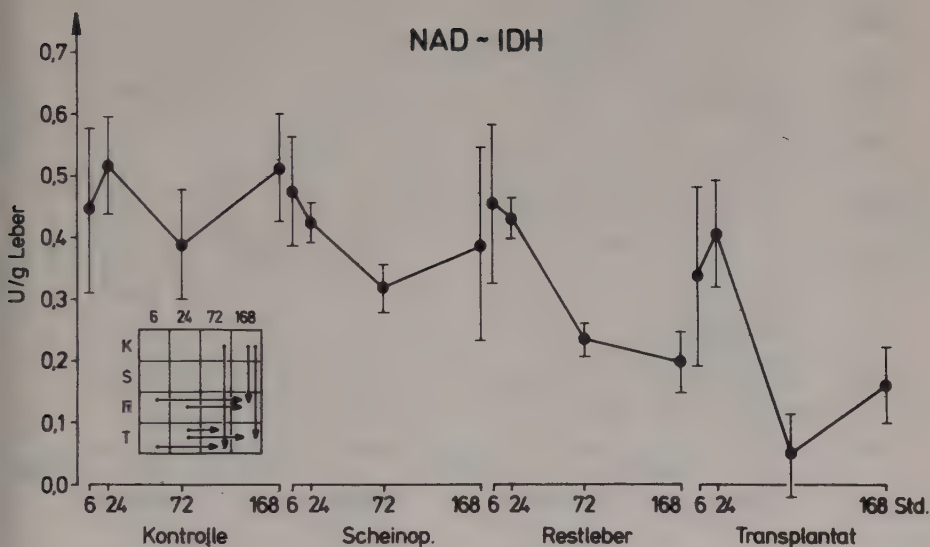


Abbildung 14: Aktivität der NAD-abhängigen-Isozitrats-Dehydrogenase (NAD-IDH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 %.

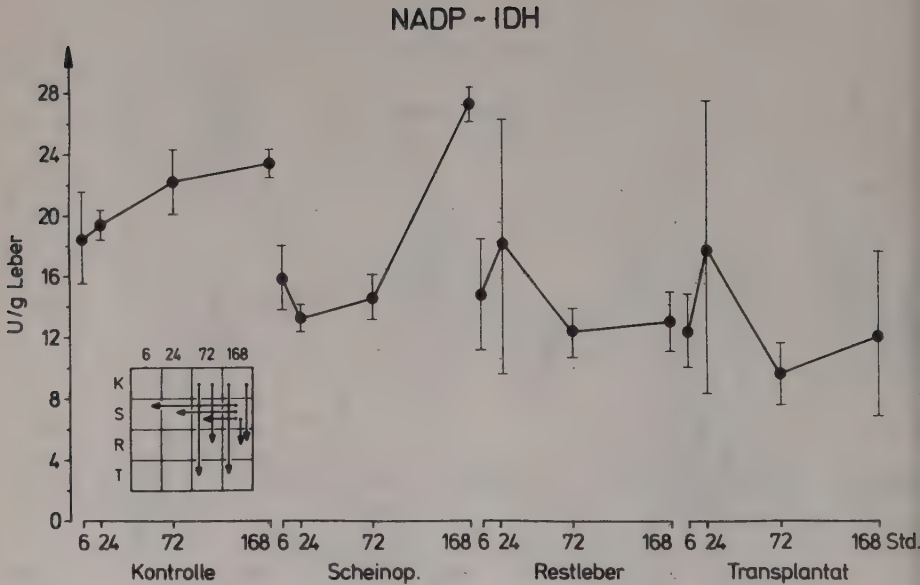


Abbildung 15: Aktivität der NADP-abhängigen Isozitrats-Dehydrogenase (NADP-IDH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

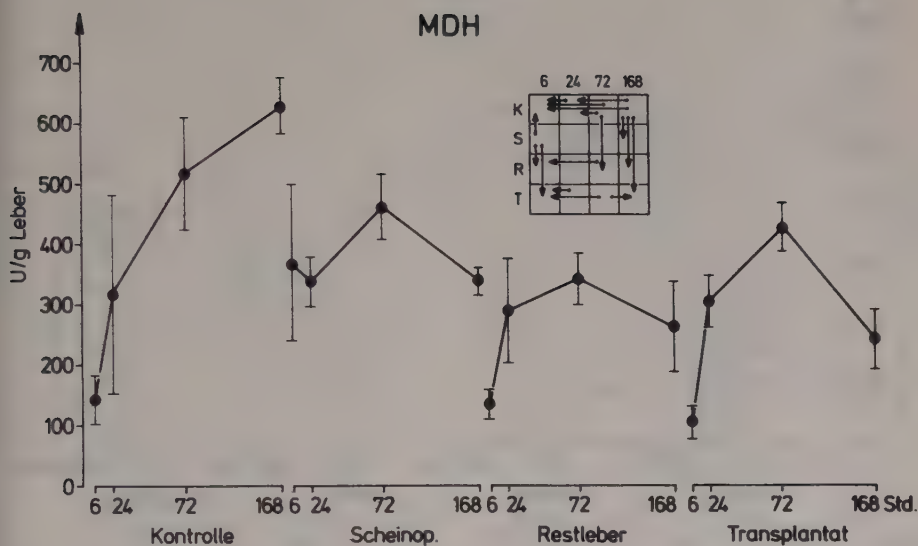


Abbildung 16: Aktivität der Malat-Dehydrogenase (MDH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

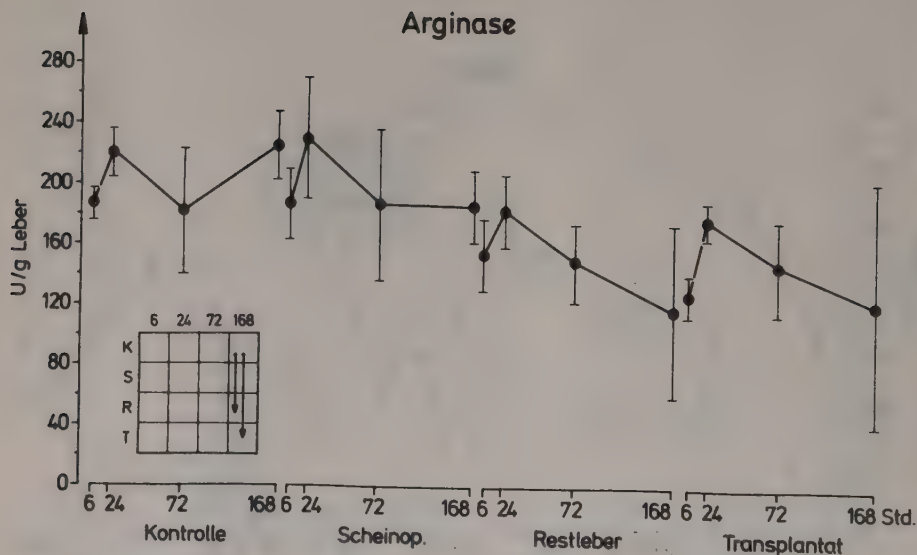


Abbildung 17: Aktivität der Arginase mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

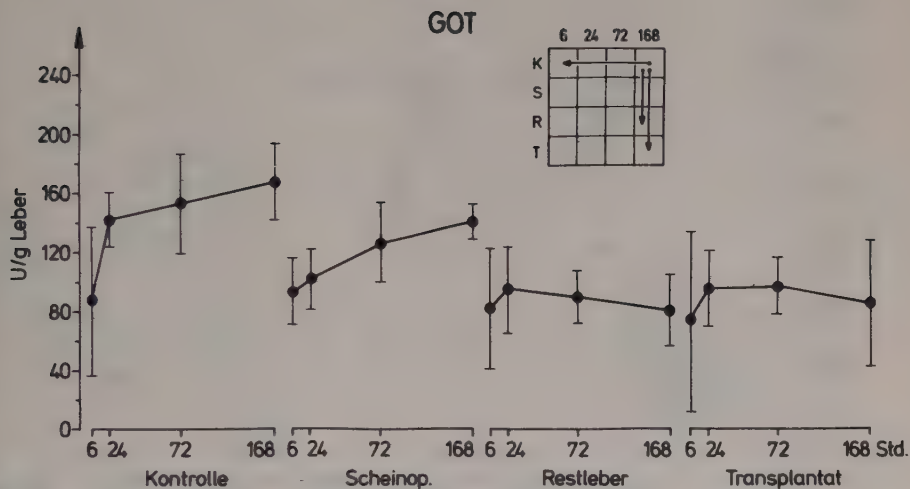


Abbildung 18: Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

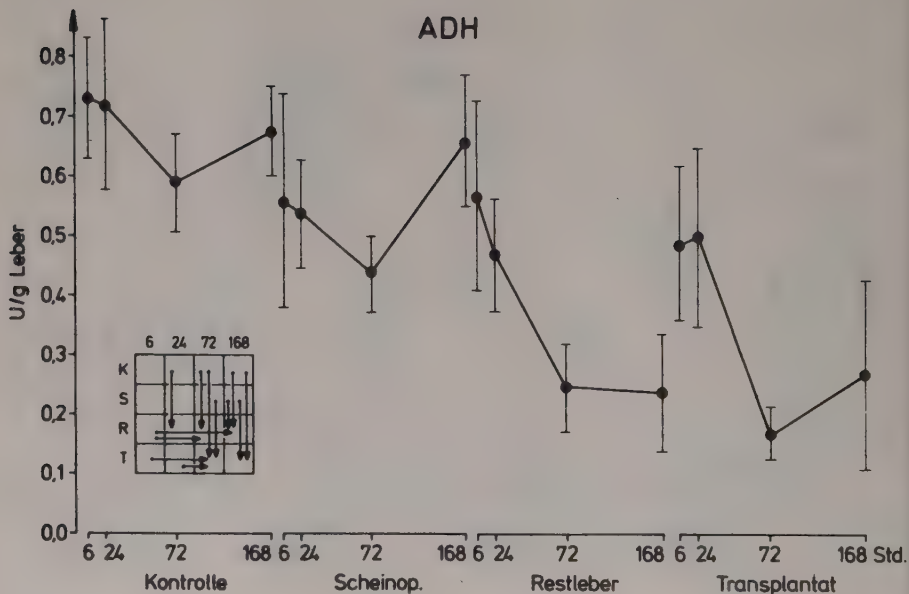


Abbildung 19: Aktivität der Alkohol-Dehydrogenase (ADH) mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

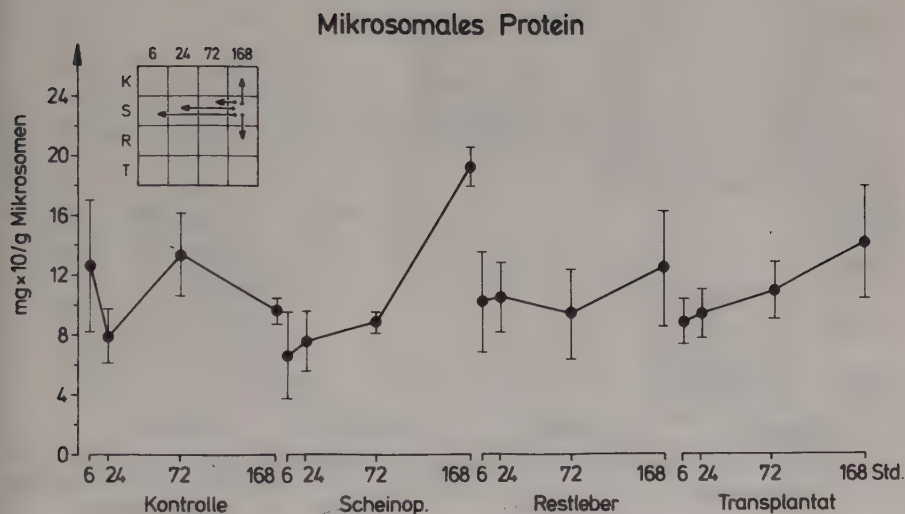


Abbildung 20: Gehalt an mikrosomalem Protein in mg x 10/g Mikrosomen mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinooperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

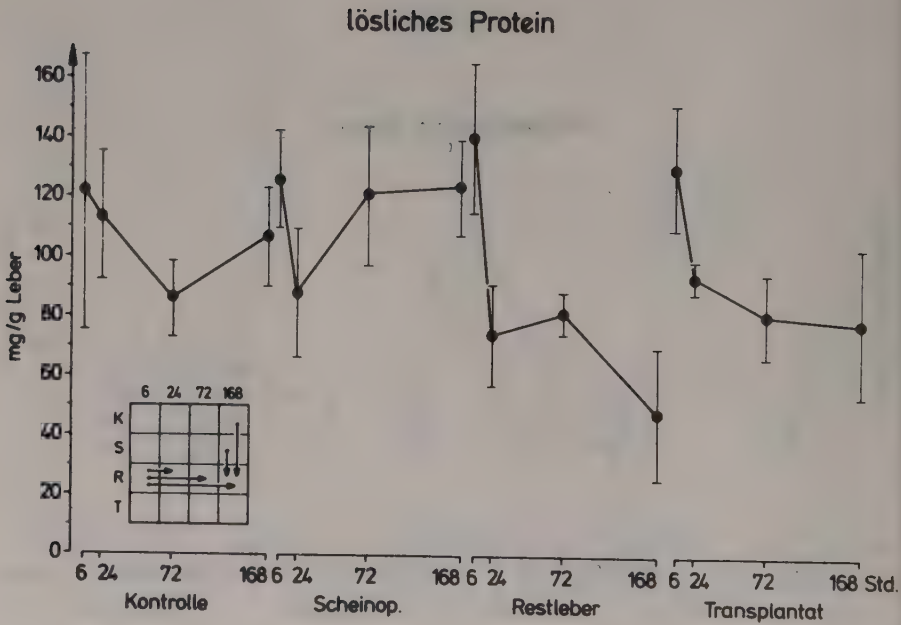


Abbildung 21: Gehalt an löslichem Protein in mg/g Leber mit Standardsabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat.

Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

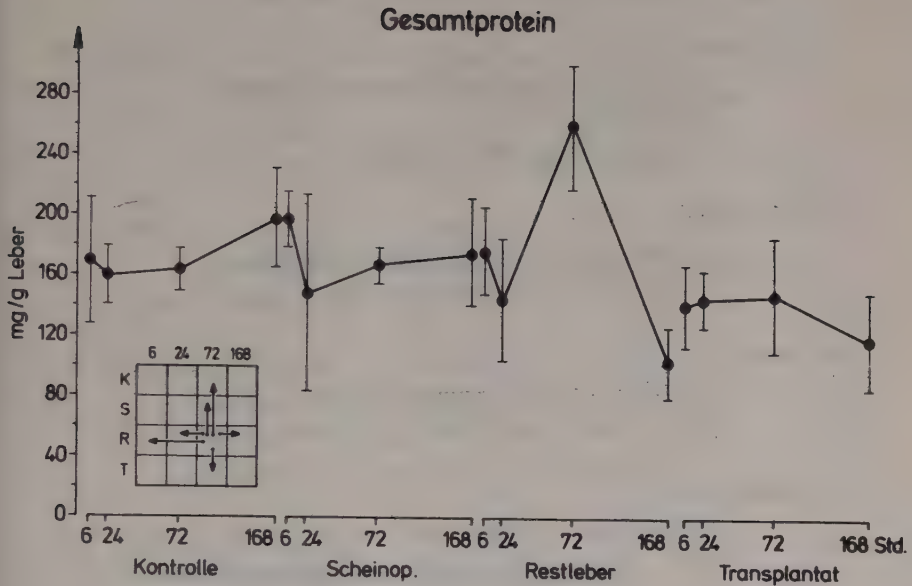


Abbildung 22: Gehalt an Gesamtprotein in mg/g Leber mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) zu den Zeitpunkten 6 - 24 - 72 - 168 Stunden bei Kontrolltieren, scheinoperierten Tieren, in der Restleber und im Transplantat. Im Schema der Versuchsanordnung (s. Abb. 1) symbolisiert die Pfeilrichtung einen signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Wahrscheinlichkeit 99 % nach dem Tukey-Test.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. ASHWORTH, J. M.:
Cell Differentiation.
Publised by Chapman and Hall, Ltd.
London 1973
2. ATKINSON, D. E.:
Biological feedback control at the
molecular level.
Science, 150, 851 (1965)
3. BERGMAYER, H. U.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, Band I und II
4. Betz, A.:
Regulation der Enzymaktivität.
Ber. Dtsch. Bot. Ges. 85, 585-600, (1972)
5. BIELKA, H.:
Molekulare Biologie der Zelle.
G.F. Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, (1969)
6. BODE, J. Ch.:
Einfluß einer portocavalen Anastomose
(PCA) auf die Aktivität cytoplasmatischer,
mitochondrialer und mikrosomaler Enzyme in
der normalen und cirrhotischen Rattenleber.
Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. 1973, im Druck
7. BODE, J. Ch.; H. GOEBELL, E. STÄHLER:
Zur Eliminierung von Trübungsfehlern bei
der Eiweißbestimmung mit der Biuret-Methode.
Z. Klin. Chem. und Biochem. 6, 418 (1968)

8. BORST, P.:
Hydrogen Transport and Transport Metabolites.
In: Funktionelle und morphologische
Organisation der Zelle.
Verlag Springer, Berlin, Seite 137, (1963)
9. BRODIE, B.B., J. R. GILLETTE, B. N. LA DU.:
Enzymatic metabolism of drugs and other
foreign compounds.
Ann. Rev. Biochem. 27, 427 (1958)
10. BRUES, A. M., B. B. MARRBLE:
An analysis of mitosis in liver restoration.
J. exp. Med., 65, 15 - 27, (1937)
11. BUCHER, N. L. R., J. F. SCOTT, J. C. AUB:
Regeneration of the liver in parabiotic
rats.
Cancer Res. 11, 457 - 465 (1951)
12. BUCHER, N. J. R.:
Regeneration of mammalian liver.
Int. Rev. Cytol. 15, 245 - 300 (1963)
13. BUDDECKE, E.:
Grundriss der Biochemie
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 3. Auflage,
1973
14. BÜCHER, Th., M. KLINGENBERG:
Wege des Wasserstoffes in der lebendigen
Organisation.
Angew. Chem. 70, 552 (1958)

15. CAMERON G. R., S. MUZAFFAR HASAN:
Disturbance of Structure and Function in
the liver as the Result of Biliary
Obstruction.
J. Path. Bact. 75, 335 - 349 (1957)
16. CHANDLER, J. G., S. LEE, R. KRUBEL, H. ROSEN,
N. T. NAKAJI, M. Y. ORLOFF:
The inter-liver competition and portal
blood in regeneration of auxiliary liver
transplants.
Surg. Forum 71, 341 - 342, (1971)
17. CLERICI, E., P. MOCARELLI, L. PROVINI:
Rat liver regeneration after partial hepatectomy
and sympathectic denervation.
Exp. molec. Path. 3, 569 - 582 (1964)
18. COCHRAN, W. G.:
The distribution of the largest of a set
of estimated variances as a fraction of
the total.
Ann. Eugen. 11, 47 - 61, London (1941)
19. CONNEY, A. H.:
Pharmacological implications of microsomal
enzyme induction.
Pharmacol. Rev. 19, 317 (1967)
20. EISENHARDT, C.:
Assumptions underlying the Analysis of
Variance.
Biometrics, 3, (1951)

21. FISCHER, R. A.:
Statistical Methods for Research Workers.
Oliver & Boyd, Edingurgh 1925
22. FISHER, B., P. SZUCH, M. LEVINE, E. R. FISHER:
A portal blood factor as a humoral agent
in liver regeneration.
Science 1971, 575 - 577
23. GLINOS, A.:
The mechanism of liver growth and regeneration.
In: The chemical basis of development, ed.
W.D. Mc Elroy and B. Glass. p. 813 - 839,
Baltimore: John Hopkins Press 1958 a.
24. GÖRNANDT, L., M. KESSLER:
PO₂ - histograms in regenerating liver
tissue. Workshop in oxygen transport in
tissue, Dortmund Juli 1971
25. GRISHAM, J. W., G. F. LEONG, M. L. ALBRIGHT,
J. D. EMERON:
Effect of exchange transfusion on labeling
of nuclei with thymidine-H³ and on mitosis
in hepatocytes of normal and regenerating
rat liver.
Cancer Res. 26, 1476 - 1485 (1966)
26. GRUNDMANN, E., H. J. SEIDEL:
Parenchymregeneration der Leber nach Teil-
hepatektomie
Aus: Handbuch der allg. Pathologie, Band VI/2
Verlag Springer, Heidelberg (1971)

27. GÜNTHER, G., K. HÜBNER, A. PAUL:
Mitose-Rhythmen der Leber nach Teilhepatektomie.
Virchows Arch. Abt. B, Zellpath. 1, 69 - 79
(1968)
28. GÜTGEMANN, A., K. H. SCHRIEFERS, G. EIER, T.S. LEE,
K. J. PAQUET, C. KUFER:
Erfahrungsbericht über eine homologe Leber-
transplantation.
DMW, 35, 1713 - 1717 (1969)
29. HEINE, W. D., E. STÖCKER:
Zum Proliferationsmodus der Rattenleber nach
modifizierter Teilhepatektomie. Autoradio-
graphische Untersuchungen mit ³H-Thymidin.
Klin. Wschr. 16, 395 - 396 (1968)
30. HESS, B. B., A. BOITEUX, J. KRÜGER:
Cooperation of glycolytic enzymes.
Advances in Enzymes Regulation. 7, 150 - 156
(1969)
31. HESS, F., C. JERUSALEM, M.N.V.D. HEYDE:
Advantages of auxiliary homotransplantation
in rats.
Arch. Surg. 104, 75 - 80 (1972)
32. HEYDE, V.D.M.N.:
Heterotopic, auxiliary liver transplantation.
A technique for heterotopic partial liver
homotransplantation in dogs.
Arch. Chir. Neerl. 18, 285 - 291 (1966)
33. HEYDE, V.D.M.N., M. VINK, H. STOL, H.W. DICKE,
S. W. SCHALM:
Heterotopic auxiliary liver transplantation -
Part III - Functional competition-cause of atrophy
of the auxiliary liver transplant.
Arch.Chir.Neerl. 18, 293 - 298 (1966)

34. HEYDE, V.D.M.N., L. SCHALK, M. VINK:
The role of functional competition in
auxiliary transplantation.
Transplantation, 5, 78 - 80 (1966)
35. HIGGINS, G. M., R. M. ANDERSON:
Experimental pathology of the liver.
Arch. Path. 12, 186 - 202 (1931)
36. HOLZ-SLOMCZYK, M.:
Änderungen von Enzymaktivitäten in der
Rattenleber bei akuter und chronischer
Thioacetamid-Intoxikation. Vergleich
quantitativer Enzymaktivitätsbestimmun-
gen und histologischer Befunde.
Dissertation Marburg 1972.
33. HOFMANN, E.:
Grundlagen der Molekularbiologie und
Regulation des Zellstoffwechsels.
Aus: Dynamische Biochemie, Teil IV,
WTB, Band 110 (1972)
34. HOPPE-SEYLER / THIERFELDER:
Aus Handbuch physiolog. und patho.-chem.
Analyse.
2. Auflage, (1964)
35. HUROWITZ, R. B., A. STUDER:
Effect of partial hepatectomy on mitosis
rat in CCl₄ induced liver damage of parabiotic
rats.
Arch. Path. 69, 511 - 515 (1960)

36. ISLAMI, A. H., G. T. PACK, J. C. HUBBARD:
The humoral factor in regeneration of the
liver parabiotic rats.
Surg. Gynec. Obstet. 108, 549 - 554 (1954)
37. JATROPULOS, M. J.:
Form und Verlauf der kompensatorischen Le-
berhypertrophie bei der Ratte.
Z. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, 124,
455 - 470 (1965)
38. JAFFE, J.:
Diurnal mitotic periodicity in regenerating
rat liver.
Anat. Rec. 120, 935 - 954 (1954)
39. JERUSALEM, C., M.N.V.D. HEYDE, W.J. Schmidt,
F. A. TJEBBES:
Heterotopic liver transplantation. II.
Unfavourable outflow conditions as a
possible cause of late graft failure.
Europ. Surg. Res. 4, 186 - 197 (1972)
40. KATO, R., J. R. GILETTE:
Effect of starvation on NADPH-dependent
enzymes in liver microsomes of male and
female rats.
J. Pharmacol. exper. thev. 150, 279 (1965)
41. KEMPER, E. S., J. H. MILLER:
The molekular biology of Euglena grancilis.
Exp. Cell. Res. 51, 150 - 156 (1968)
42. LAND, W.:
Möglichkeiten und Grenzen der xenogenen
Organtransplantation.
Chirurg. 12 b, 172 - 178 (1971)

43. LEE, S., T. S. EDGINGTON:
Liver-transplantation in the rats.
Surg. Forum 17, 220 - 222 (1966)
44. LEE, S., T.S. EDGINGTON, M. J. ORLOFF:
The role of afferent blood-supply in
regeneration of liver isografts in rats.
Surg. Forum 19, 360 - 362 (1962)
45. LEHNINGER, A. L.:
Bioenergetics, The Molecular Basis of
Biological Energy Transformations.
Second Edition, W. A. Benjamin, Inc.:
Menlo Park, California 1971
46. LIEBERMANN, I., J. SHORT:
Hepatic blood supply and control of
deoxyribonucleic acid synthesis in liver.
Amer. J. Physiol. 208, 896 - 902 (1965)
47. MANN, F. C., F. C. FISBACK, J. G. GAY, G. F. GREEN:
Experimental pathology of the liver.
Arch. Path. 12, 787 - 793 (1931)
48. MARCHIORO, T. L., K. A. PORTER, T. C. DICKINSON,
T. D. FARIS, T. E. STARZL:
Physiologic requirements for auxiliary liver
homotransplantation.
Surg. Gyn. Obstet. 121, 17 - 31 (1965)
49. MAC DONALD, A. E. ROGERS:
Control of regeneration of the liver.
Gastroenterology 41, 33 - 38 (1961)

50. MOOLTEN, F. L., N. L. R. BUCHER:
Regeneration of rat liver, transfer and
humoral agent by cross circulation.
Science 158, 272 - 274 (1967)
51. PACK, G. T., A. H. ISLAMI:
Epiphenomena of total right hepatic
lobectomy.
Surgery 40, 611 - 614 (1956)
52. PAIGEN, K.:
Enzyme Synthesis and Degradation in
Mammalian Systems.
Karger, Basel, 1 - 46 (1971)
53. PETERS, R.:
Die Mitosehäufigkeit in der Rattenleber
in Abhängigkeit von der Tageszeit, dem
Gewicht der Tiere und der Ernährung.
Z. Naturforsch. 17 b, 164 - 168 (1962 a)
54. PETERS, R.:
Die Mitosehäufigkeit in der regenerieren-
den Leber von Ratten in Abhängigkeit von der
Außentemperatur.
Z. Naturforsch. 17 b, 169 - 172 (1962 b)
55. PONFICK, E.:
Experimentelle Beiträge zur Pathologie
der Leber.
Arch. f. pathol. Anatomie und Physiologie
Bd. 118 (11. Folge, Bd. VIII, Heft 2)
209 - 249 (1889)

56. PRICE, J. B., K. TAKESHIGE, M. H. MAX,
A. B. VOORHEES:
Glucagon as the portal factor modifying
hepatic regeneration. *Surg.* 72, 74-82 (1972)
57. SANCHEZ, E., G. SOBERON, O. PALACIOS, E. LEE,
M. KURI:
Changes in effective enzyme concentration
in the growing liver.
J. Biol. Chem. 236, 5, 1607 - 1610 (1971)
58. SAWADA, M., J. B. PRICE, K. TAKESHIGE, A. B. VORRHEES jr.:
Hepatic competition in auxiliary allo-
transplantation.
Surg. Forum. 344 - 345 (1971)
59. SCHALM, L., H. R. BAX, B. J. MANSENS:
Atrophy of the liver after occlusion of the
bile ducts or portal vein and compensatory
hypertrophy of the occluded portion and its
clinical importance.
Gastroenterology 31, 131 - 155 (1956)
60. SCHALM, L.:
Heterotopic auxiliary liver transplantation I.
A physiological concept of functional com-
petition.
Arch. Chir. Neerl. 18, 283 - 284 (1966)
61. SCHIMKE, R. T.:
Adaptive characteristics of urea cycle
enzymes in the rats.
J. Biol. Chem. 237, 459 - 468 (1962)

62. SIGEL, B., L. B. BALDIA, M. R. DUNN, R. MENDUKE:
Humoral control of liver regeneration.
Surg. Gyn. Obstet, 1023 - 1031 (1967)
63. SIGEL, B., F. J. ACEVEDO, M. R. DUNN:
The effect of partial hepatectomy on
autotransplanted liver tissue.
Surg. Gyn. Obstet. 29 - 36 (1963)
64. SIGEL, B.:
The extracellular regulation of liver-
regeneration.
J. Surg. Res. 2, 6, 387 - 394 (1969)
65. STEINER, P. E., J. B. MARTINEZ:
Effects on the rat liver bile duct, portal
vein and hepatic artery ligation.
Amer. J. Path. 39, 257 - 289 (1961)
66. THERMANN, M., O. ZELDER, C. R. JERUSALEM, H. HAMELMANN:
Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung
des heterotopen auxiliären Lebertransplantates
(Modell Ratte)
Langenb. Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum, 185-187
(1972)
67. TUKEY, J. W.:
Comparing individual Means in the
Analysis of Variance.
Biometrics, 2, 99 - 114 (1945)
68. UEHLEKE, H.:
Pathophysiologische und biochemische Grund-
lagen des Arzneimittelstoffwechsels.
Aus: Klinische Pharmakologie und Pharmako-
therapie, Urban & Schwarzenberg/München
2. Auflage, 1973

69. WARBURG, O., W. CHRISTIAN:
Isolierung und Kristallisation des oxidierenden Gärungsferments.
Biochem. Z. 303, 40 - 68 (1936)
70. WEBER, E.:
Grundriss der biologischen Statistik.
G. Fischer Verlag, Jena, 7. Auflage, 1972
71. WEINBREN, K., A. TAGHIZADEH:
The mitotic response after subtotal hepatectomy in the rat.
Brit. J. exp. Path. 46, 413 - 417 (1965)
72. WEINBREN, K., G. A. STIRLING, S.L.A. WASHINGTON:
The development of a proliferative response in liver parenchyma deprived of portal blood flow.
Brit. J. exp. Path. 53, 54 - 57 (1972)
73. WENNEKER, A. S., N. SUSSMANN:
Regeneration of liver tissue following partial hepatectomy in parabiotic rats.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 76, 683 - 686 (1951)
74. WEICHSELBAUM, T. E.:
Accurate and rapid method for determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma.
Amer. J. Clin. Pathol. Tech. 10, 40 - 49 (1946)
75. WEXLER, M. J., E. F. FARKOUH, P. A. FARRER, M. SLAPAK:
L. MAC LEAN:
Auxiliary liver transplantation: a successful model without portal blood or portacaval shunt.
Ann. Surg. 175, 3, 357 - 374 (1972)

76. WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN:

Documenta Geigy, 7. Auflage, 1968

77. ZELDER, O., A. PAIDLIK, Chr. BODE, J. Ch. BODE,
J. R. JERUSALEM

Aktivitätsänderungen von Enzymen verschiedener
zellulärer Lokalisation nach heterotoper
auxiliärer Lebertransplantation der Ratte.
Langenb. Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum,
337 - 341 (1974)

78. ZELDER, O.:

Zitiert aus:

Zur Chirurgie im Bereich des Pfortadersystems
und zur heterotopen auxiliären Lebertransplan-
tation.

Habilitationsschrift, Marburg, 1974.

79. STARZL, T.E., A. FRANCAVILLA, C.G. HALGRIMSON,
R.R. FRANCAVILLA, K.A. PORTER, T.H. BROWN und C.W. PUTNAM
The orgien, hormonal nature, and action of
hepatotrophic substanges in portal venous
blood

Surgery, Gyn. and Obstetrics

137/2, 179 - 199 (1973)

80. STARZL, T.E., CH. W. PUTNAM

Discussion of hepatotrophic factors and regene-
ration

in: Liver Regeneration after Experimental Injury

Ed. by R. LESCH, W. REUTTER

Stratton Intercontinental Med. Book Corp. New York

81. WEINBREN, K.

Component mechanisms involved in the
proliferative response after partial
hepatectomy

in: Liver Regeneration after Experimental Injury

Ed. by R. LESCH, W. REUTER

Stratton Intercontinental Med. Book Corp. New York

Danksagung:

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bode für die Überlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. Bode möchte ich für die Beratung während der gesamten Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Zelder, der in beispielhafter Weise die Transplantationen und Scheinoperationen durchführte und somit durch seinen Beitrag die Arbeit ermöglichte.

Ich danke Herrn Prof. Jerusalem für die freundliche Überlassung der histologischen Untersuchungsergebnisse.

Herrn Zöfel vom Rechenzentrum der Philipps-Universität Marburg möchte ich für die Beratung und Benutzung der Einrichtungen des Rechenzentrums danken.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Brusius, der als Tierpfleger vor Versuchsbeginn die Tiere versorgt hat.

Außerdem danke ich Frau A. Meik, die sich während meiner Tätigkeit als Assistenzarzt in Bayreuth für die schriftliche Anfertigung des Manuskriptes, in mühevoller Arbeit, bereiterklärt hat.

Ferner danke ich den Herren Dietz und Dupke für die Anfertigung der Abbildungen.

Lebenslauf

Am 17. Aug. 1940 wurde ich als Sohn des Landwirts Johann Paidlik und seiner Ehefrau Rosalia, geb. Herrmann in Kunzendorf/CSR, geboren. 1946 mußten wir unsere Heimat verlassen und wurden nach Ostheim/Krs. Hofgeismar, verschlagen, wo ich die Volksschule bis März 1955 besuchte. Mein weiterer Lebensweg gestaltete sich wie folgt:

April 1955 bis März 1958	Polstererlehre, mit Gesellenprüfung abgeschlossen
April 1958 bis Okt. 1958	Studium der Musik an der Kasseler Musikakademie, Abbruch des Studiums aus finanziellen Gründen
Okt. 1958 bis Sept. 1961	Besuch der Krankenpflegeschule des St. Vincenz-Krankenhauses, Hanau, Abschluß mit Staatsexamen in Krankenpflege
Okt. 1961 bis April 1963	Tätigkeit als Krankenpfleger am St. Vincenz-Krankenhaus Hanau
Mai 1963 bis Dez. 1965	Tätigkeit als Krankenpfleger am St. Marien-Hospital in Düsseldorf-Ratingen, dabei Besuch der Abendrealschule - Heimschule Ratingen - Abschluß mit mittlerer Reife.
Okt. 1966 bis Juni 1968	Tätigkeit als Chemiarbeiter bei Firma E. Merck/Darmstadt im Rahmen der medizinischen Forschung, dabei Besuch des Abendgymnasiums Darmstadt

Oktober 1968	Abitur am Abendgymnasium Darmstadt.
WS 1968 bis SS 1974	Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg
Juli 1974	Staatsexamen der Medizin
Okt. 1974 bis Sept. 1975	Ableistung der Medizinalassistentenzeit von jeweils 6 Monaten an der Chirurgischen Poliklinik und Medizinischen Klinik der Universität Marburg

Seit 1. Nov. 1975 bin ich als Assistenzarzt an der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Bayreuth tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die
Damen und Herren Professoren:

Vorklinik:

Aurich, Brück, Dehnicke, Dimroth, Dorer, Hensel,
Hildebrandt, Hohorst, Karlson, Koch, Petry, Rohen,
Thoenes, Walcher, Wehrmeyer, Wendt, Witzel

Klinik:

Bode, Bommer, Buchholz, Daume, Dölle, Engelhardt, Exner,
Friederich, Ganz, Graul, Grundner, Haberich, Hamelmann,
Hardewig, Havemann, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob,
Keil, Klaus, Kleinsasser, Koch, Korb, Linneweh, Martini,
Nesswetha, Reim, Remschmidt, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Schmid, Seidel, Siegert, Straub, Thoenes, Uhlarik,
Vakilzadeh, Werner

